THÈSE N° 8

THÈSE DE BIOLOGIE HUMAINE

*présentée*

A L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

*par*

**Luce DUFY-BARBE**

---

**Sujet de la Thèse :**

# CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INTER-RELATIONS ENTRE FONCTION DE VIGILANCE ET FONCTION GONADOTROPE

---

Soutenue le 26 Octobre 1973 devant la Commission d'Examen

MM. J.M.A. FAURE — **Président**

R. GRANDPIERRE
J.-J. BOUNHIOL
J.-D. VINCENT
C. BENSCH
— **Examinateurs**

**THÈSE N° 8**

THÈSE DE BIOLOGIE HUMAINE

*présentée*

A L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

*par*

**Luce DUFY-BARBE**

---

**Sujet de la Thèse :**

# CONTRIBUTION A L'ETUDE DES INTER-RELATIONS ENTRE FONCTION DE VIGILANCE ET FONCTION GONADOTROPE

---

Soutenue le 26 Octobre 1973 devant la Commission d'Examen

| | | |
|---|---|---|
| MM. | J.M.A. FAURE | **Président** |
| | R. GRANDPIERRE | **Examinateurs** |
| | J.-J. BOUNHIOL | |
| | J.-D. VINCENT | |
| | C. BENSCH | |

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Neurophysiologie et Physiopathologie de l'Université de BORDEAUX II, sous la direction de Monsieur le Professeur FAURE. Les travaux de pionnier que celui-ci a réalisés dans l'approche des relations entre hormones et comportement, aussi bien dans le domaine expérimental que clinique, font aujourd'hui autorité. C'est lui qui m'a orientée vers la neuro-endocrinologie expérimentale et qui a inspiré cette recherche. Je lui dois une profonde reconnaissance pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et pour la compréhension, l'amabilité constantes dont il a fait preuve à mon égard au cours de ces dernières années.

Au cours de mes études à la Faculté des Sciences, j'ai pu bénéficier de l'excellent enseignement de Monsieur le Professeur BOUNHIOL ; c'est lui qui suscita mon intérêt pour la biologie et la recherche. Il a bien voulu accepter de juger ce travail et je l'en remercie.

J'exprime toute ma gratitude à Monsieur le Professeur GRANDPIERRE pour avoir bien voulu siéger dans le jury de cette thèse.

Monsieur le Professeur VINCENT m'a initiée aux techniques électrophysiologiques et m'a aidée par ses suggestions et ses critiques. Je l'en remercie sincèrement.

Monsieur le Professeur BENSCH, s'est constamment intéressé à mes expériences et m'a prodigué de nombreux conseils. Je lui exprime toute ma reconnaissance.

Les dosages radio-immunologiques d'hormones de Lapin cités dans ce mémoire ont été réalisés au Laboratoire de Radio-immunologie de l'Université de LIEGE et je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur FRANCHIMONT ainsi qu'à toute son équipe pour la qualité de l'aide qu'ils m'ont apportée à cette occasion.

Enfin, je remercie également pour leur collaboration les membres du Laboratoire de Neurophysiologie qui, dans différents domaines, ont contribué à la réalisation de ce travail : Mr RODRIGUEZ et Mr LABAYLE pour les enregistrements électrophysiologiques, Mme BONHOMME, Melle BALABAUD et Mme CAZALIS pour les contrôles histologiques, Mr MIGUELEZ, Melle LESCURE et Melle M.H.ARNAULD pour la partie iconographique ainsi que Melle PRIVAT qui a bien voulu en assurer la dactylographie.

# AVANT-PROPOS

L'ancienneté des pratiques de la castration destinées, aussi bien chez l'Homme que chez l'Animal, à "pacifier" l'individu, atteste qu'un effet des hormones sexuelles sur le comportement est depuis fort longtemps reconnu. Cependant, l'intérêt scientifique accordé à l'influence des hormones sexuelles sur ce qui peut être appelé le "comportement général", c'est-à-dire sur le comportement considéré dans toutes ses formes et approché dans ses mécanismes de base, et dont le comportement sexuel n'est qu'une forme spécialisée, est relativement récent.

Après avoir surtout concerné des aspects directement liés à la neuroendocrinologie de la reproduction (comportement sexuel, sécrétion des gonadotrophines), l'étude des relations entre hormones sexuelles et comportement s'étend depuis peu à divers domaineset devient pluridisciplinaire.

Au cours de plusieurs années passées au sein de l'équipe du Laboratoire de Neurophysiologie et Physiopathologie de la Faculté de Mèdecine de BORDEAUX, nous avons été amenée à nous intéresser au problème des rapports entre hormones sexuelles et gonadotropes et fonction de vigilance, domaine dans lequel le Professeur FAURE et ses élèves ont effectué des travaux originaux.

En effet, la raison de ce travail dépend tout particulièrement de l'histoire du Laboratoire de Physiopathologie-Neurophysiologie et de l'équipe FAURE.

En 1952-1953, J. FAURE rapporta quelques observations où une modification brutale du niveau de vigilance avec paroxysme clinique, une perturbation du taux des hormones sexuelles circulantes décelée par le dosage hormonal urinaire, étaient concomitantes d'une crise bioélectrique de l'électroencéphalogramme (E.E.G.), chez une femme atteinte de troubles menstruels et gynéco-endocriniens. Il lui fut confié une subvention de recherche par la Caisse Nationale de Sécurité Sociale sous le contrôle de l'Institut National d'Hygiène (organisme devenu plus tard l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, ou INSERM) de 1954 à 1964 sur le thème : Etude des corrélations neurohormonales en vue de connaître, de comprendre et de traiter les dérèglements neuropsychiques survenant au cours des troubles gynéco-endocriniens.

J. FAURE créa un groupe d'étude avec J. MAGENDIE, Professeur de Clinique Gynécologique, R. MASQUELIER et M. BOUSSEMART, Biochimistes d'Hormonologie. Des corrélations significatives furent dégagées entre des formes cliniques de troubles gynéco-endocriniens, des types de perturbations hormonales (inflations ou déficits) et des types d'Electroencéphalogramme, mais les modifications neuropsychiques d'accompagnement étaient au contraire de nature assez univoque, dominées essentiellement par des variations des niveaux de vigilance (hyperéveil , irritabilité, torpeur diurne, hypersomnie ou insomnie), plus rarement par des déviations transitoires des conduites alimentaires, ces changements étant plus ou moins prononcés et aboutissant plus ou moins à des troubles de l'humeur et du caractère.

Une série de publications* dues à la collaboration de FAURE avec MAGENDIE, MASQUELIER, BOUSSEMART,

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549625_0032

LOISEAU, parurent de 1954 à 1960, dans la Revue Neurologique, la Revue de Gynécologie, la Revue d'Obstétrique, les comptes rendus des Congrés annuels de l'Association des Neurologistes et Psychiatres de langue française, rapportant à côté d'observations physiopathologiques, des études de Physiologie Humaine telles que l'évolution de l'E.E.G. pendant le cycle menstruel et pendant la gestation (FAURE, 1954) et donnèrent lieu à la thèse de CASIMIRIUS (1954).

Parallèlement à ces travaux, une étude de l'Animal était poursuivie. Les troubles de la vigilance et des conduites orales, observés chez la Femme, étaient reproduits chez la Lapine libre et non anesthésiée par des "inflations" hormonales expérimentales, par des stimulations électriques du rhinencéphale, du système mésencéphalo-limbique de l'Hypothalamus, avec enregistrements à partir d'électrodes intra-cérébrales à demeure, de l'activité bioélectrique de ces structures. (FAURE, 1954, 1956, 1957, 1958, 1959). De cette longue étude, il apparaissait que des variations des taux des hormones circulantes semblaient être sélectivement responsables de troubles de la vigilance, ceux-ci pouvant être accompagnés ou suivis par des manifestations plus pathologiques concernant soit le comportement et l'humeur, soit des paroxysmes tels que crises nerveuses, ou crises d'asthme par exemple. Il apparaissait aussi que les traitements hormonaux, tels qu'ils étaient appliqués en clinique gynécologique, n'étaient efficaces que de manière transitoire, devenant ensuite générateurs de troubles nouveaux, accentuant alors les perturbations de la vigilance, de la conduite et les paroxysmes nerveux. Au contraire les thérapeutiques (hydantoïnes à l'époque, complexes d'acides aminés) strictement dirigées sur le système nerveux, capables de régulariser les centres réticulo-mésodiencéphaliques et rhinencéphaliques, s'avèraient efficaces de manière durable, correctrices non seulement des troubles nerveux et

psychiques mais aussi du dérèglement hormonal et gynéco-endocrinien.

Il était tentant de tirer de ces constatations des éléments d'ordre pathogénique (FAURE, 1968 - b).

Néanmoins le Professeur FAURE remarquait que trop souvent, les résultats des explorations cliniques et fonctionnelles, les résultats thérapeutiques, conduisent à des erreurs d'interprétation et à l'élaboration de mécanismes erronés. Il procède à l'analyse critique des études électroencéphalographiques chez l'Homme et l'Animal réalisées à cette époque, à l'analyse critique des bilans hormonaux réalisés par des techniques qui, malgré des progrés considérables et incontestables, demeuraient encore insuffisantes à approcher des faits d'ordre physiologique. Avant d'admettre qu'en Biologie Humaine les perturbations des niveaux de vigilance dépendent directement et uniquement d'un déséquilibre hormonal (stéroïdien et gonadotrope) et de conclure que la fonction de vigilance est étroitement dépendante des hormones sexuelles et gonadotropes à l'état physiologique, FAURE et son équipe ont voulu entreprendre un long travail expérimental chez l'Animal dans des conditions strictement physiologiques et avec le bénéfice des nouvelles techniques de radio-immunologie pour les dosages hormonaux. Notre travail se situe à ce point de l'histoire de l'équipe FAURE et nous y fûmes préparée, non seulement par l'entraînement électrophysiologique que nous a donné le Laboratoire de Neurophysiologie-Physiopathologie de BORDEAUX, mais aussi par l'entraînement que son directeur nous a fait acquérir en radio-immunologie en nous envoyant faire un long séjour dans le Laboratoire du Professeur FRANCHIMONT de LIEGE. Ainsi, nous devons résoudre ou aider à résoudre un problème de Biologie Humaine par une expérimentation animale appropriée.

En vue d'expliquer les mécanismes des perturbations de la fonction de vigilance qui dominent les signes

fonctionnels des maladies ou syndrômes gynéco-endocriniens et les signes fonctionnels des déviations hormonales de la Femme, nous allons tenter de préciser dans quelle mesure, et éventuellement par quels mécanismes, les hormones stéroïdes sexuelles et les hormones gonadotropes influencent l'éveil, les formes de sommeil, le cycle veille-sommeil chez deux modèles animaux : un ovulateur cyclique, et un ovulateur réflexe, le Lapin femelle. Etant donné le motif de Biologie Humaine qui détermine cette recherche, nous nous limitons à l'animal femelle.

D'autre part, du point de vue des stéroïdes, nous nous préoccuperons avant tout de l'influence des stéroïdes gonadiques femelles, bien que nous n'ignorions pas qu'en clinique humaine il existe des désordres liés aux androgènes, et bien qu'à un moment de notre expérimentation chez la Ratte, nous usions du propionate de testostérone.

* Références bibliographiques : 46, 48, 49, 50, 53, 54, 58, 59.

# INTRODUCTION

Malgré d'anciennes observations qui laissaient suspecter des liens entre fonctions endocriniennes et comportement veille-sommeil, le problème n'a pu être abordé, sur le plan expérimental, que lorsqu'il a été possible, d'une part de connaître avec précision les taux circulants d'hormones dans le sang, d'autre part de quantifier de façon objective les différents états de veille et de sommeil.

La mise au point de techniques permettant d'atteindre à la fois ces deux objectifs est relativement récente.

A la suite des premiers travaux de JOUVET et de son équipe, sur le Chat, puis le Rat (JOUVET, 1962, 1967) la mise au point de techniques électrophysiologiques permettait chez l'animal, l'enregistrement de tracés polygraphiques continus 24 heures sur 24, (FAURE et Coll., 1968, BARBE et Coll., 1969, NAREBSKI et Coll., 1969, BRANCHEY et Coll., 1971, RODRIGUEZ et Coll., 1973). De même, il est devenu maintenant classique d'effectuer chez l'homme aussi bien des enregistrements diurnes que nocturnes.

Dans un autre domaine et vers la même époque, la nature protéique des stimulines hypophysaires permettait d'apporter une solution immunologique susceptible de remédier aux insuffisances des méthodes biologiques jusque là utilisées dans le dosage de ces hormones.

L'étude des relations réciproques entre hormones et fonctions de vigilance peut être abordée selon deux méthodes. On peut d'une part, étudier les caractèresde la fonction veille-sommeil dans diverses situations physiologiques liées à des modifications hormonales, ou bien suivre les variations des taux d'hormones dans le sang pendant l'éveil ou les différents stades de sommeil.

Ces deux voies d'approche utilisées chez l'Homme ont apporte les données suivantes :

1. - Chez l'Homme adulte normal, :

la sécrétion d'hormone somatotrope (STH ou GH) est augmentée durant les premières heures du sommeil et plus particulièrement au cours du sommeil lent (stades 3 et 4), (TAKAHASHI et Coll., 1968, HONDA et Coll., 1969, SASSIN et Coll., 1969, KAPEN et Coll. 1971).

La sécrétion d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH) s'effectue, au cours du sommeil, selon un mode arythmique, mais, alors que la FSH sérique semble indépendante du stade de sommeil, le taux de LH est peu, mais significativement plus élevé au cours des phases de sommeil rapide (REM), (RUBIN et Coll., 1972).

Ce mode de libération épisodique de LH a été confirmé par BOYAR et Coll. (1972 a) chez l'adolescent au cours de la puberté, mais selon cet auteur, il semblerait disparaître chez l'adulte (1972, b).

2. - Chez la Femme,

a) Au cours du cycle oestrien, un exemple des modifications du taux des hormones ovariennes et gonadotropes au cours du cycle oestrien est représenté fig. 1.

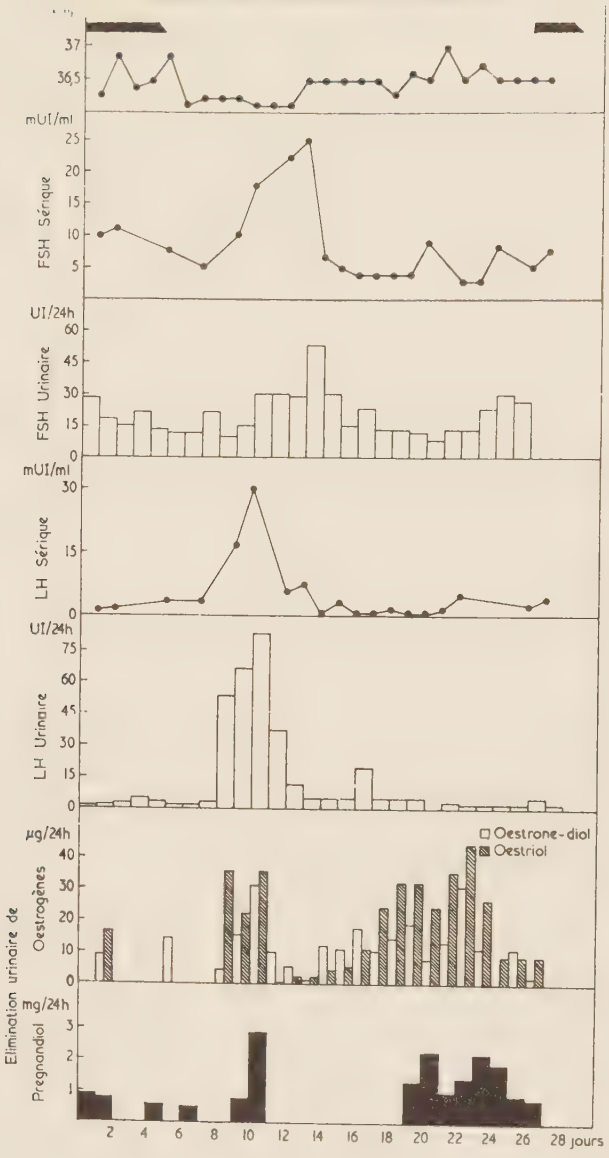



Figure 1.

Taux de la FSH, de la LH sérique et élimination quotidienne urinaire de la FSH, de la LH, des oestrogènes et du prégnandiol, au cours du cycle oestrien chez la Femme.

- in : FRANCHIMONT, P. : "Sécrétion normale et pathologique de la somatotrophine et des gonadotrophines humaines", MASSON et Cie ed. - Reproduit avec l'autorisation de l'auteur et de l'éditeur.

HARTMANN (1966) constate que la durée du sommeil de nuit ainsi que le nombre d'éveils au cours de celui-ci sont sans relation avec le cycle oestrien.

Par contre, le nombre de phases de mouvements oculaires serait variable : minimum au début du cycle, il croît progressivement pour atteindre une valeur maximum immédiatement avant les règles. Cependant, les dosages hormonaux correspondants n'ayant pas été effectués dans ce cas, aucune correlation plus précise n'a pu être établie.

De son côté, dans une observation portant sur 3 cas, BILLIARD note que pour une même femme, la durée totale du temps de sommeil est variable tout au long du cycle mais que le rapport sommeil rapide-sommeil total est trés stable. Selon lui, l'ovulation n'entraînerait aucune modification de l'organisation du sommeil, tout au plus observe-t-il une augmentation des mouvements au moment du pic oestrogénique.

b) Au cours de la gestation. BILLIARD (1972) constate que le stade IV du sommeil lent diminue du 4ème mois à la fin de la grossesse.

Le sommeil rapide augmenterait jusqu'à la 3ème ou 4ème semaine précédant l'accouchement, diminuant ensuite rapidement après celui-ci.

L'auteur rapproche ce fait de l'évolution du taux sanguin de la progestérone, s'élevant progressivement puis diminuant au cours des deux semaines avant l'accouchement.

KARACAN et Coll. (1971) ont observé quant à eux, au cours du dernier trimestre de la grossesse, un accroissement du nombre des éveils et du temps d'endormissement ainsi qu'une diminution trés marquée du stade IV suivie d'un important "rebond" au cours des semaines après l'accouchement.

Le caractère fragmentaire et assez peu systématique de ces données, met en lumière la difficulté qu'il y a d'étudier, en clinique, la répartition spontanée proprement dite des états de veille et de sommeil.

En effet, la situation expérimentale (nécessité de dormir en laboratoire ou à l'hôpital, présence des électrodes et du dispositif d'enregistrement...) exerce une influence incontestable sur le comportement du sujet, influence qu'une habituation préalable de quelques nuits consécutives ne parvient pas toujours à supprimer. D'autre part, et pour les mêmes raisons, le nombre d'observations possibles chez l'humain reste le plus souvent limité ; tout au plus, le sujet peut-il signaler de lui-même une certaine propension au sommeil, comme c'est le cas lors de certaines phases de la grossesse par exemple, ou au contraire des difficultés à l'endormissement, des éveils fréquents durant le sommeil nocturne...

Aussi, actuellement, les notions d'influence des hormones ovariennes et des hormones gonadotropes hypophysaires sur la fonction veille-sommeil restent en grande partie à élucider. Dans le travail qui fait l'objet de ce mémoire, nous avons tenté une approche expérimentale du problème en nous adressant à deux modèles animaux.

Nous exposerons les résultats obtenus successivement avec chacun d'entre-eux.

## TRAVAUX PERSONNELS

Les relations entre hormones gonadotropes et sexuelles et sommeil sont connues chez plusieurs espèces de Mammifères parmi lesquelles le Cobaye, le Hamster... Nous avons choisi de nous adresser préférentiellement à deux d'entre elles : le Lapin et le Rat.

En effet, si la physiologie sexuelle de la Lapine est dominée par le caractère réflexe de l'ovulation, ce sont les stéroïdes sexuels qui déterminent en grande partie les évènements du cycle oestrien chez la Ratte. Aussi, nous étudierons plus particulièrement l'influence des stéroïdes sexuels chez la Ratte et le rôle des hormones gonadotropes FSH et LH sur le sommeil chez la Lapine.

Certaines de ces hormones exerçant des effets à long terme sur le système nerveux central, il était nécessaire d'entreprendre une étude systématique du comportement en pratiquant une exploration continue de la fonction veille-sommeil et non des enregistrements fragmentaires susceptibles de donner lieu à des interprétations erronées. C'est ce que nous avons réalisé en adaptant aux deux espèces choisies la méthodologie, utilisée depuis de nombreuses années au laboratoire du Professeur FAURE, qui est la polygraphie continue de l'animal libre et éveillé.

# CHAPITRE I

## FONCTION SEXUELLE ET NIVEAUX DE VIGILANCE CHEZ LA RATTE

I. - MATERIEL - METHODES :

A. -Matériel animal
B. -Exploration du cycle oestrien
C. -Exploration de la fonction veille-sommeil

1 - Electrodes
2 - Techniques opératoires
3 - Dispositifs et cage d'enregistrement

D. - Techniques histologiques
E. - Résultats

II. - RYTHME NYCTHEMERAL VEILLE-SOMMEIL CHEZ LA RATTE. NIVEAUX DE VIGILANCE ET CYCLE OESTRIEN

A. - Rythme nycthéméral chez la Ratte
B. - Vigilance et cycle oestrien

C. - Cycle veille-sommeil de la ratte castrée
D. - Discussion

III. - INFLUENCE DE STEROIDES GONADIQUES SUR LA FONCTION VEILLE-SOMMEIL DE LA RATTE CASTREE.

A. - Rôle du benzoate d'oestradiol
B. - Rôle de la progestérone

IV. - QUELQUES PERTURBATIONS DE LA FONCTION OESTRIENNE ET LEURS REPERCUSSIONS SUR LA FONCTION VEILLE-SOMMEIL DE LA RATTE.

A. - Effet de l'injection néo-natale de stéroïdes androgéniques
1 - Sur la fonction sexuelle
2 - Sur la fonction veille-sommeil

B. - Effet de l'exposition à un éclairement continu.

V. - DISCUSSION

## FONCTION SEXUELLE ET NIVEAUX DE VIGILANCE CHEZ LA RATTE

Dans ce chapitre, nous avons envisagé l'étude des relations entre niveaux de vigilance et fonction de reproduction chez la Ratte adulte ; cette étude comprend trois parties :

1. Tout d'abord nous avons recherché, chez la femelle normale, s'il existait des corrélations entre la répartition des différents niveaux de vigilance et les différents stades du cycle oestrien :

2. Puis, nous avons étudié le rôle de la castration ainsi que celui de différents stéroïdes gonadiques sur la fonction veille-sommeil de la Ratte castrée.

3. Enfin, nous avons provoqué, par diverses interventions expérimentales, des altérations de la fonction sexuelle chez la Ratte entière et nous avons envisagé leurs effets sur le rythme veille-sommeil.

# I. - MATERIEL-METHODES.

## A. - Matériel animal.

Cette partie de notre expérimentation porte sur 58 rats femelles de souche WISTAR CF qui nous ont été fournis par le Centre Animalier Universitaire de MIGNALOUX-BEAUVOIR (72). Les enregistrements ont été pratiqués sur des animaux âgés de 6 à 8 mois, dont le poids variait de 200 à 300 g.

En dehors des périodes d'enregistrement, ces rats ont été élevés en groupes, dans des cages métalliques spacieuses placées dans un local à température constante (22 ° ± 2°) éclairé par lumière fluorescente de 5 H. à 19 H.

La nourriture leur était fournie sous forme de granulés (CIADA), de pain, de végétaux frais et d'eau ad. lib.

## B. - Exploration du cycle oestrien.

L'étude des modifications de la cytologie vaginale, mises en évidence chez les petits rongeurs par STOCKART et PAPANICOLAOU (1917) puis par LONG et EVANS (1922) permet l'identification des différents stades du cycle oestrien.

Dans notre cas, le choix d'une technique de réalisation des frottis vaginaux devait tenir compte de deux impératifs : éviter les traumatismes risquant de perturber le déroulement normal de la fonction sexuelle, permettre le prélèvement sans qu'il soit nécessaire de modifier la situation expérimentale de l'animal enregistré. Après plusieurs essais, nous avons finalement réalisé ces frottis selon la technique du lavage salin ;

une goutte de sérum physiologique est doucement introduite dans le vagin puis aspirée au moyen d'une petite poire. Le frottis est alors rapidement étalé sur lame puis séché, fixé et coloré. Ces frottis ont été réalisés approximativement à 10 heures et lus quotidiennement. Nous avons sélectionné des rattes qui présentaient des cycles réguliers de 4 jours, dont les stades ont été ainsi définis :

- proestrus : frottis constitué de cellules épithéliales nucléées.
- oestrus : cellules entièrement cornéifiées,
- métoestrus : cellules kératinisées, cellules épithéliales à noyau et leucocytes,
- dioestrus : prédominance de leucocytes.

C. - Exploration de la fonction veille-sommeil.

Cette exploration a été réalisée au moyen d'enregistrements polygraphiques continus grâce à des électrodes implantées à demeure dans différentes structures cérébrales, le pourtour orbitaire et les muscles de la nuque.

Le matériel et les techniques utilisés dans cette étude du comportement veille-sommeil du rat ont été progressivement mis au point, par améliorations successives. En effet, le rat s'adaptant fort bien à la plupart des situations expérimentales, il devient très vite capable, après une brève habituation, de se débarrasser de tout le dispositif d'enregistrement en s'aidant de ses dents, ses pattes etc... Aussi, nous avons dû apporter sans cesse des modifications de détail au dispositif d'enregistrement initial afin qu'il soit toléré par les animaux durant des périodes prolongées.

1. Electrodes :

Les différentes électrodes ont été rendues solidaires d'une "plaque" constituée par la partie mâle d'un connecteur micro-miniature (SOURIAU 8 M) à 8 plots dont la base a été arrasée de façon à présenter une surface plane.

a) Electrodes cérébrales : elles sont de deux types :

- Les électrodes hippocampiques sont de type bifilaire excentrique, constituées de 2 fils d'acier inoxydable de 0,09 mm de section, décalés de 0,1 mm à leur extrêmité et vernis sur toute leur longueur, accolés à un support rigide donnant à l'ensemble un diamètre de 0,2 mm.

- Les électrodes corticales sont de type unifilaire, constituées d'un fil d'argent chloruré de 0,3 mm de diamètre dont l'extrêmité a été légèrement arrondie à la flamme.

b) Les électrodes oculaires : sont constituées d'un fil de nickel-chrome isolé de 0,09 mm de diamètre dont une extrêmité, dénudée, forme une boucle insérée dans le pourtour orbitaire. L'ensemble du fil est tunnelisé et l'autre extrêmité est soudée aux plots antérieurs du connecteur.

c) Comme électrodes musculaires, nous avons utilisé, conformément à la technique décrite par JOUVET et MICHEL (1959), un fil d'argent chloruré de 0,3mm de diamètre formant une boucle insérée dans la masse des muscles dorsaux ; les fils sont reliés aux plots postérieurs de la plaque par l'intermédiaire de deux fils souples (cuivre multibrins gainé) noués en arrière des plots du connecteur.

Tous les enregistrements électrophysiologiques sont en dérivation bipolaire.

## 2. Techniques opératoires :

a) Anesthésie : c'est délibérément que nous avons écarté les anesthésiques classiques de type pentobarbital qui risquaient de perturber, à court terme, le déroulement de la fonction oestrienne (EVERETT et SAWYER, 1950).

La technique que nous avons mise au point, et qui a été décrite depuis par BEN et Coll. (1969), est la suivante : l'animal est placé dans le compartiment supérieur d'un récipient cylindrique en verre, contenant, dans sa partie inférieure, un coton imbibé d'éther.

Par la suite, l'anesthésie est complétée "à la demande", au fur et à mesure de l'intervention, au moyen d'un cône nasal placé devant le museau de l'animal et dont le fond contient de la gaze imprégnée d'éther.

Cette technique présente l'avantage d'éviter de prolonger inutilement l'anesthésie et autorise le réveil aussitôt l'intervention terminée.

b) Implantation des électrodes et fixation de la prothèse crânienne : elle se fait après mise en contention de l'animal dans un appareil stéréotaxique de HORSLEY-CLARKE (KRIEG-JONHSON) dans lequel l'animal est maintenu :

- au niveau inter-auriculaire, par deux embouts métalliques solidaires d'un arceau en fil d'acier, pouvant être rapprochés au moyen de vis latérales,
- au niveau des incisives antérieures, que l'on peut bloquer par une vis de serrage supportée par un chariot mobile horizontalement dans le sens antéro-postérieur.

Après incision sagittale médiane du scalp, le crâne est mis à nu, le périoste raclé. Après repérage des coordonnées sur l'atlas stéréotaxique du rat blanc

(DE GROOT, 1959), nous perçons, à l'aide d'un trépan (fraise de dentiste), un orifice destiné à l'implantation de l'électrode profonde. Celle-ci, dont la longueur est prédéterminée, est mise en place en même temps que la plaque (fig. 2, A) dont elle est solidaire. Cette plaque est fixée au crâne grâce à du ciment dentaire (résine acrylique FORTACRYL) déposé sur la voûte osseuse parfaitement asséchée, immédiatement avant l'implantation de l'électrode.

Dans un deuxième temps, nous procédons à l'implantation des électrodes corticales : après perforation du crâne, les fils d'argent sont enfoncés à la pince dans le cortex pariétal et frontal.

Les électrodes oculaires sont placées sous la peau, près de l'angle interne de l'orbite, puis les fils sont tunnellisés jusqu'aux plots antérieurs du connecteur auxquels ils sont soudés.

De même, les électrodes musculaires sont enfoncées dans la masse des muscles dorsaux de la nuque à l'aide d'une aiguille hypodermique servant de guide, puis nouées en boucle.

A ce stade, la partie inférieure de la plaque est noyée dans du ciment dentaire (fig. 2, B). Afin d'augmenter la solidité de la fixation de la prothèse au crâne, nous avons "ancré" le connecteur à des vis de petite taille (vis de lunettier) fixées sagitallement en avant et en arrière du connecteur grâce à un fil métallique collé longitudinalement sous la plaque.

### 3. Dispositifs et cages d'enregistrement :

A la partie "mâle" du connecteur que porte le rat correspond une partie "femelle" (SOURIAU) appelée "casque" dont les plots sont reliés à l'appareil enregistreur par l'intermédiaire de fils conducteurs souples

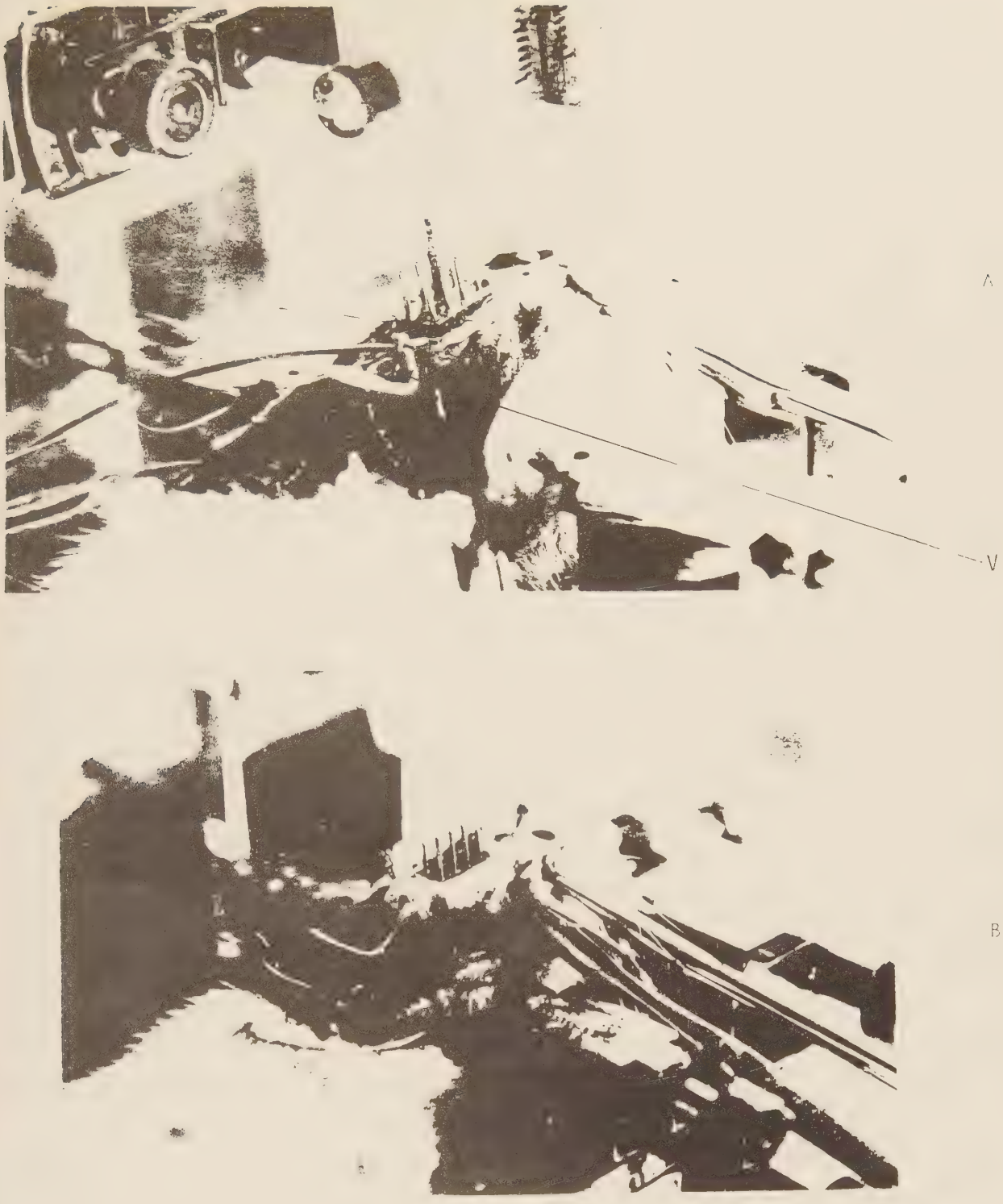



Figure 2.

A - Mise en place de l'électrode profonde solidaire de la plaque - V ; vis d'ancrage du casque.

B - Vue de la prothèse après mise en place des électrodes corticales et musculaires.

(cuivre multi-brins gainé de plastique) logés dans une gaine métallique (gaine de frein de bicyclette légèrement étirée), dont la base est incluse dans le ciment constituant le casque. L'extrêmité libre du cordon est constituée de "fiches" reliées à une têtière, placée à l'intérieur de la cage d'enregistrement.

Afin que les animaux ne puissent déconnecter le casque en le soulevant à l'aide de leurs pattes antérieures nous avons dû arrimer celui-ci à des vis implantées à l'avant et à l'arrière lors de la confection de la prothèse.

Le poids de l'ensemble casque-cordon est équilibré au moyen d'un système de poulies et contrepoids fixé au-dessus de chaque animal.

Au cours des périodes d'enregistrement, les rats sont placés dans des cages individuelles (cloches cylindriques en verre de 24 x 40 cm) ouvertes au sommet de façon à permettre le passage des conducteurs (fig. 3). Ces cages individuelles sont disposées à l'intérieur d'une grande cage de FARADAY isolée phoniquement, dans lesquelles un dispositif de climatisation entretient une température voisine de 24° et où l'éclairement peut-être à volonté programmé ou continu. Sauf spécification contraire, nos expériences ont été effectuées sous régime d'éclairement fluorescent programmé de 14 heures par jour, (5 h - 19 h)

L'une des parois de cette cage est munie d'une fenêtre ARGUS et permet l'observation des animaux sans être vu d'eux.

En période d'expérience, les enregistrements sont interrompus pendant dix minutes environ, chaque matin, afin qu'il soit procédé au frottis vaginal quotidien et que puissent être introduites dans la cage nourriture et eau de boisson.

L'appareil enregistreur utilisé est un électro-encéphalographe RELEGA VIII (ALVAR) dont les contacteurs, placés sur l'appareil, permettent de choisir les dérivations à enregistrer sans manipuler l'animal. Tous les

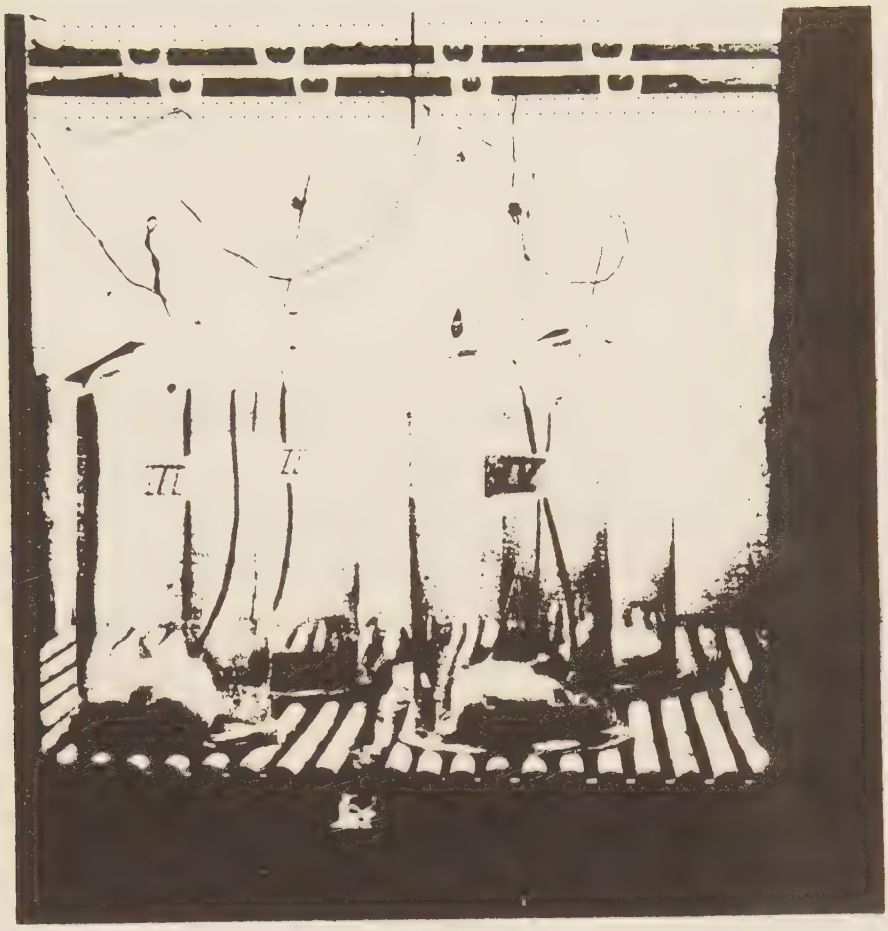


Figure 3.

Vue générale de la cage et du dispositif d'enregistrement.

enregistrements ont été pris sur papier à la vitesse de déroulement de 5 mm/s, la constante de temps étant de 0,1 seconde.

D. - Techniques histologiques.

1. Frottis vaginaux : les frottis ont été colorés selon la méthode d'ISAAC-WURCH.

2. Cerveaux : les localisations histologiques ont été effectuées sur coupes de 8 µ colorées par la technique de KLUVER et BARRERA (1953).

3. Ovaires : les ovaires ont été inclus dans la paraffine, coupés à 5-6 µ et colorés à l'hématéine éosine.

E. - Résultats.

L'observation du comportement des animaux, réalisée parallèlement à celle des tracés polygraphiques, nous a permis de distinguer les 3 niveaux de vigilance suivants :

- veille ou éveil (EV)
- sommeil lent (SL)
- sommeil paradoxal (SP)

Nous rappellerons brièvement les caractéristiques électrophysiologiques de chacun de ces 3 états par ailleurs décrits en détail chez cette espèce par GOTTESMAN (1967).

1. L'éveil : pendant l'éveil, l'activité corticale est rapide (40 c/s) et de faible amplitude (60 µv), (Fig. 4, A). Le tracé hippocampique est alors transitoirement synchronisé avec parfois une activité

phasique.

L'électromyogramme présente un aspect complexe, comportant une activité de base soutenue, enrichie de nombreux artéfacts dus aux mouvements de l'animal. On peut, en particulier, y reconnaître des artéfacts en forme de dents de scie groupés par séries, correspondant à des mouvements masticatoires.

L'électro-oculogramme présente également de nombreux accidents occasionnés par les mouvements de la tête et des yeux.

Pendant les phases d'éveil, le rat est le plus souvent actif ; il se déplace, explore sa cage, flaire, mastique, procède à sa toilette. Il se gratte fréquemment et tente, en rabattant ses pattes antérieures d'arrière en avant sur son crâne, de se débarrasser du dispositif d'enregistrement.

2. Le sommeil lent : l'approche d'une phase de sommeil lent est généralement annoncée par l'apparition, dans le tracé cortical, d'ondes lentes de grande amplitude, groupées en fuseaux ou "spindles" (Fig. 4,B).

Le plus souvent, ces fuseaux font place à un tracé composé d'ondes lentes de trés basse fréquence (2 - 4 c/ s) et de grande amplitude surimposé à une activité d'ondes lentes irrégulières (15 c/s) surchargées d'ondes rapides de bas voltage (GOTTESMAN, 1967). Pendant les phases de sommeil lent, l'hippocampe dorsal est le siège d'une activité d'ondes lentes surchargées d'ondes plus rapides, et de faible amplitude.

L'activité des muscles de la nuque est soutenue mais régulière et monotone, on n'y voit pas d'artéfacts. L'électro-oculogramme ne présente pas d'accidents particuliers.

Lors des phases de sommeil lent, l'animal est, soit roulé en boule, le museau reposant sur le sol, soit applati, la tête reposant entre les deux pattes.

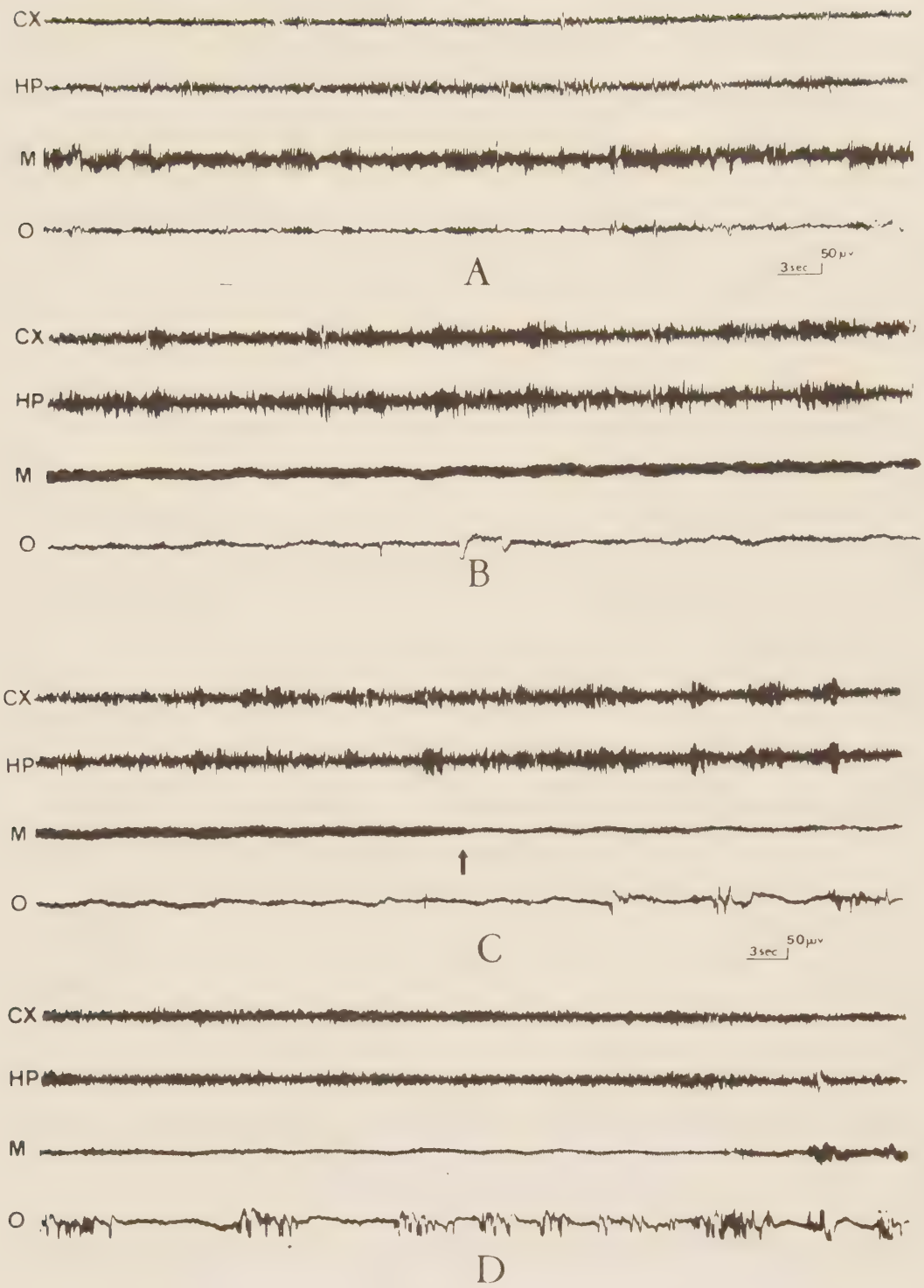



Figure 4.

CX : Activité électrique du cortex
HP : Activité électrique de l'hippocampe dorsal
M : électromyogramme des muscles de la nuque
O : électro-oculogramme

---

En A : phase d'éveil ; B : sommeil lent ; C : sommeil lent puis début d'une phase paradoxale ; D : phase paradoxale.

3. Sommeil paradoxal : les phases paradoxales, chez le rat, sont toujours précédées d'une période plus ou moins longue de sommeil lent. Le passage à une phase de sommeil rapide ou sommeil paradoxal est souvent annoncé par la réapparition des spindles (Fig. 4, C) sur l'électro-corticogramme ; ces spindles s'espacent peu à peu et laissent place à une activité électrique rapide qui s'apparente à celle de l'éveil vigilant mais dont l'amplitude est plus importante (100 - 150 µv).

L'hippocampe est alors le siège d'une activité synchronisée de type "théta". L'électromyogramme subit un aplatissement caractéristique (Fig. 4, D) témoignant d'une atonie des plans musculaires considérés (MICHEL et Coll., 1961).

L'électro-oculogramme se caractérise, au cours des phases paradoxales, par des mouvements biphasiques groupés en bouffées .

Lors de cette phase de sommeil, on observe également des secousses rythmiques au niveau des extrêmités, des vibrisses, des pattes.

Les mouvements respiratoires réguliers lors du sommeil lent deviennent alors arythmiques avec des périodes d'apnée alternant avec des hyperpnées.

Au cours des séances d'enregistrement effectuées en préliminaire à l'expérimentation proprement dite, nous avons identifié, sur le tracé polygraphique comportant les 4 dérivations citées, les trois stades décrits en observant, avec soin, le comportement de chacun des animaux. Puis, deux dérivations ont été choisies, dont l'enregistrement au cours de l'expérience proprement dite, nous a permis de suivre le comportement de l'animal : il s'agit, dans la presque totalité des cas, d'une dérivation corticale (cortex pariéto-pariétal) et d'une dérivation myographique. L'utilisation de ce procédé nous a permis d'enregistrer simultanément 4 rats à l'aide du même électroencéphalographe.

La lecture des tracés a été effectuée en tenant compte des phases d'éveil et de sommeil lent dont la durée était supérieure à 30 secondes, celle des phases paradoxales supérieure à 10 secondes.

Nous avons respectivement calculé les pourcentages d'éveil, sommeil lent, sommeil paradoxal, se rapportant, soit à la durée de l'éclairement (14 heures), soit à la durée de l'obscurité (10 heures), soit à la durée totale du nycthémère. Nous avons également dénombré les phases paradoxales, calculé leur durée moyenne ainsi que la valeur du rapport SP/SL, qui exprime, par convention , le pourcentage de temps de sommeil paradoxal apparu au cours d'une période déterminée par rapport à la durée de sommeil lent apparu au cours de la même période.

Dans certaines parties de l'expérimentation, divers paramètres ont été étudiés :

- durée moyenne des phases d'éveil,
- durée moyenne d'un cycle de sommeil défini comme étant l'intervalle de temps séparant le début de deux phases paradoxales successives,
- durée moyenne des phases de sommeil lent précédant chaque phase paradoxale.

La signification des résultats a été analysée par le "t" test de STUDENT.

## II. - RYTHME NYCTHEMERAL VEILLE-SOMMEIL CHEZ LA RATTE, NIVEAUX DE VIGILANCE ET CYCLE OESTRIEN.

### A. - Rythme nycthéméral veille-sommeil chez la Ratte.

Le comportement veille-sommeil du rat femelle au cours du nycthémère a été étudié chez 30 rattes dont 20 présentaient des cycles réguliers de 4 jours. Les 10 autres avaient subi une castration bilatérale à l'âge de 6 mois. Les résultats figurent dans le tableau I.

Dans les deux groupes d'animaux, rattes cyclées et rattes castrées, nous avons constaté une prépondérance constante de l'éveil pendant la phase d'obscurité : c'est la nuit que les phases d'éveil continu sont les plus longues, certaines d'entre-elles pouvant atteindre jusqu'à 100 et 110 minutes ; durant le jour, au contraire, c'est le sommeil qui l'emporte.

Par contre, les pourcentages de sommeil paradoxal sont trés voisins dans les deux périodes chez les deux lots d'animaux. Signalons d'autre part qu'il n'existe pas de différence significative entre les valeurs respectives du sommeil paradoxal et du sommeil lent concernant les rattes castrées et les rattes cyclées.

### B. - Veille-sommeil et cycle oestrien.

Au cours de cette partie de notre expérimentation, nous avons rencontré diverses difficultés tenant en grande partie à la fragilité de la fonction oestrienne.

En effet, les nécessités de l'enregistrement continu sont difficilement compatibles avec le déroulement normal de la fonction sexuelle de la ratte ; c'est pourquoi, passé le délai de récupération de huit jours observé

| | A (castrées) | | B (cyclées) | |
|---|---|---|---|---|
| | 5 h - 19 h | 19 h - 5 h | 5 h - 19 h | 19 h - 5 h |
| SP/DE | 6,2 ± 1,5 | 6,0 ± 1, | ,3 ± 1, | 5,0 ± 2,1 |
| SL/DE | 50, ± 6,0 | 33,5 ± 4,5 | 56,3 ± 6,1 | 33,0 ± 5,3 |
| 100 SP/SL | 12,2 ± 2 | 17,9 ± 4,5 | 12 ± 2,7 | 15,1 ± 5,4 |

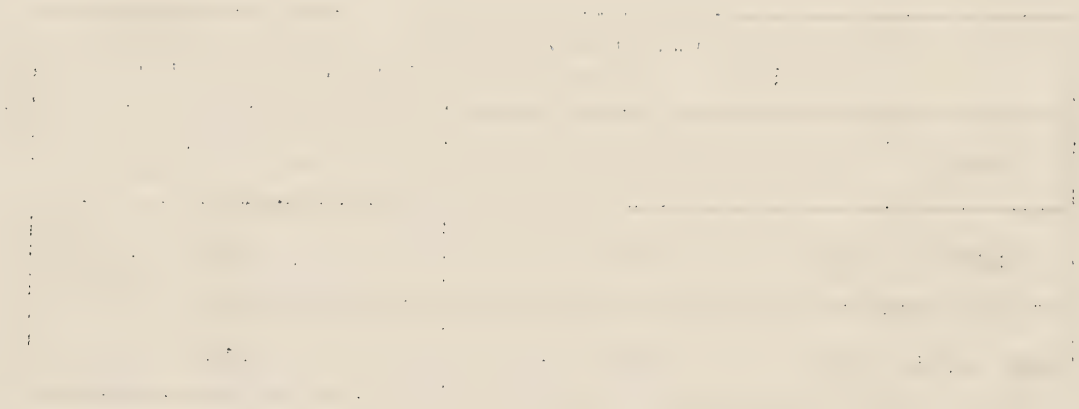
Tableau I.

Répartition circadienne du sommeil paradoxal et du sommeil lent en fonction des conditions d'éclairement chez des Rattes adultes castrées et cyclées.

SP : sommeil paradoxal

SL : sommeil lent

DE : durée d'enregistrement



après l'implantation des électrodes, certains de nos animaux ont présenté des périodes de dioestrus prolongées ou d'anoestrus transitoire. Ce phénomène que signalent divers auteurs, doit vraisemblablement être attribué à différentes variétés de stress non spécifiques occasionnés par les manipulations subies par l'animal, la situation expérimentale...

Nous avons écarté tous les résultats concernant de tels animaux et n'avons conservé que ceux concernant des stades aisément identifiables par rapport à l'ovulation.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau II. Ils montrent que, pour la période d'éclairement, les valeurs du sommeil lent sont relativement bien conservées tout au long du cycle. Le sommeil paradoxal, au contraire est abaissé le jour du prooestrus (4,7 $\pm$ 1,5) ; toutefois cette diminution n'est pas significative par rapport au dioestrus (6,5 $\pm$ 1,2) ni aux jours de l'oestrus et du metoestrus où les valeurs de SP sont maximum (respectivement 7,6 $\pm$ 1,8 et 7,7 $\pm$ 1,9).

Au cours de la période d'obscurité, le sommeil lent passe par un minimum (30,5 $\pm$ 5,0) lors de la nuit du prooestrus à l'oestrus et par un maximum dans la nuit du metoestrus au dioestrus (36,8 $\pm$ 5,6). Le sommeil paradoxal est significativement abaissé ($p < 0,01$) lors de la nuit du prooestrus à l'oestrus : (3,0 $\pm$ 0,9), (fig. 5). Il est élevé au cours de la nuit du metoestrus au dioestrus (7,0 $\pm$ 1,7) et ce maximum coïncide avec celui du sommeil lent. Le rapport SP/SL passe par un minimum (8,4) au cours du prooestrus. Il est maximum (13,1) lors de l'oestrus et du metoestrus. Au cours de la nuit, il est trés abaissé dans la nuit du prooestrus à l'oestrus.

L'examen des taux de sommeil paradoxal et sommeil lent au cours des divers stades du cycle oestrien, nous a

| | 100 SP/DE | | 100 SL/DE | | 100 SP / SL | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 5 h-19 h | 19 h - 5h | 5 h- 19h | 19h - 5 h | 5h - 19 h | 19 h - 5 h |
| Dioestrus | 6,5 ± 1,2 | 5, ± 1,5 | 53,3 ± 6,3 | 32,9 ± 2,4 | 12,0 ± 1,7 | 1[illegible],9 ± 4,5 |
| Pro-oestrus | 4,7 ± 1,5 | 3,0 ± 0,9 | 56,0 ± 3,4 | 30,5 ± 5,0 | [illegible],4 ± 3,0 | 10,2 ± 3,[illegible] |
| Oestrus | 7,[illegible] ± 1,[illegible] | 5,1 ± 1,6 | 5[illegible],5 ± 7,4 | 32,3 ± 4,[illegible] | 13,0 ± 3,0 | 14,5 ± 3,5 |
| Metoestrus | 7,7 ± 1,9 | 7,0 ± 1,7 | 57,[illegible] ± 4,4 | 36,[illegible] ± 5,6 | 13,1 ± 1,6 | 1[illegible],9 ± 5,0 |

Tableau II.

Répartition du sommeil paradoxal et du sommeil lent au cours des différents stades du cycle oestrien chez la Ratte adulte.

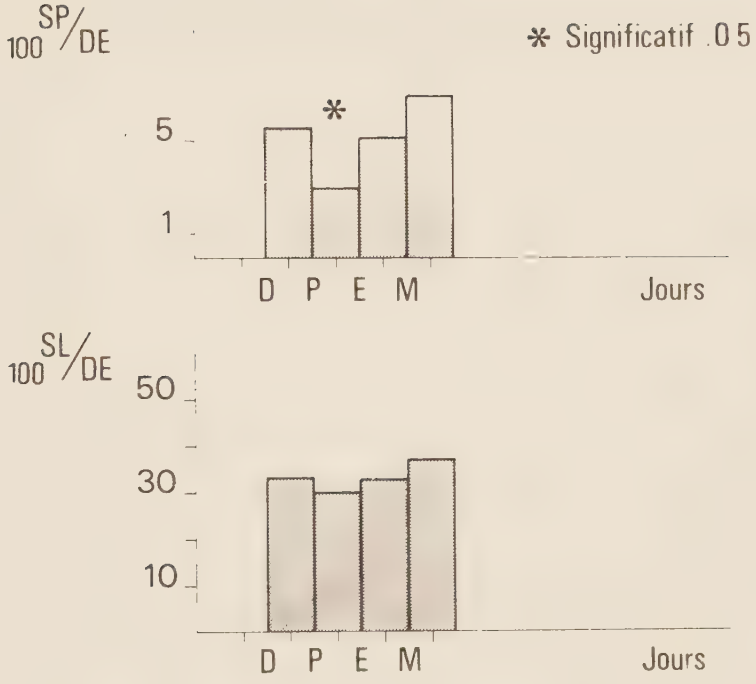



Figure 5.

Variation des taux moyens de sommeil paradoxal (SP) et sommeil lent (SL) nocturnes au cours du cycle oestrien chez la Ratte adulte.

* Significatif .05

permis de mettre en évidence une répartition oestrienne des différents états caractérisée par un abaissement du sommeil paradoxal qui débute dans la journée du prooestrus et devient significatif au cours de la nuit suivante. Le sommeil lent est également diminué au cours de cette même nuit.

L'étude du rapport SP/SL montre que, pendant le nycthémère comprenant le jour du prooestrus et la nuit qui lui succède, les proportions relatives des deux stades de sommeil sont modifiées au détriment du sommeil paradoxal.

Cherchant à savoir sur quels paramètres portait plus précisément cette diminution, nous avons constaté (Tableau III), que, si la durée moyenne des phases paradoxales est généralement constante, leur nombre moyen est significativement réduit ($p < 0,05$) au cours de la nuit du prooestrus à l'oestrus : 13 contre 24, 24,5 et 22 les autres nuits.

Le fait est illustré par l'exemple représenté sur les figures 6 et 7 où l'on peut constater en 7 la raréfaction des phases paradoxales de nuit.

La durée moyenne des cycles de sommeil apparaît également variable ; toujours supérieure la nuit en raison des longues phases d'activité nocturne déjà signalées, elle est particulièrement importante lors de la nuit du prooestrus à l'oestrus : 38'30" contre 24'30", 21'55" et 26' les autres nuits.

C. - Cycle veille-sommeil de la ratte castrée :

Le tableau I montre que, dans les deux populations de rattes castrées et de rattes cyclées que nous avons testées, il n'existe pas de différence entre les temps globaux de sommeil lent lors de la période de nuit, Le jour, au contraire, les valeurs de SL sont plus élevées chez les rattes cyclées ($56,3 \pm 6,1$) que chez les rattes castrées

| | DIOESTRUS [Jour 3] | | PROOESTRUS [Jour 4] | | OESTRUS [Jour 1] | | METOESTRUS [Jour 2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $s^h$ $19^h$ | $19^h$ $s^h$ | $s^h$ $19^h$ | $19^h$ $s^h$ | $s^h$ $19^h$ | $19^h$ $s^h$ | $s^h$ $19^h$ | $19^h$ $s^h$ |
| Nombre moyen de phases paradoxales | 38 | 22 | 23,5 | 13 | 42 | 24 | 54 | 24,5 |
| Durée moyenne d'une phase paradoxale | 1'21" | 1'29" | 1'35" | 1'23" | 1'14" | 1'36" | 1'08" | 1'29" |
| Durée moyenne d'un cycle de sommeil | 18'30" | 26' | 34'30" | 38'30" | 15'30" | 24'30" | 14'5" | 21'55" |
| $100^{SP}/_{DE}$ | 6,5 ± 1,2 | 5,6 ± 1,5 | 4,7 ± 1,5 | 3,0 ± 0,9 | 7,6 ± 1,8 | 5,1 ± 1,6 | 7,7 ± 1,9 | 7,0 ± 1,7 |
| $100^{SL}/_{DE}$ | 53,8 ± 6,3 | 32,9 ± 2,4 | 56,0 ± 3,4 | 30,5 ± 5,0 | 58,5 ± 7,4 | 32,3 ± 4,8 | 57,8 ± 4,4 | 36,8 ± 5,6 |
| Durée moyenne SL avant SP | 11' | 8'20" | 14'20" | 12' | 10'20" | 8'30" | 9'20" | 8'13" |

Tableau III

Variations de quelques paramètres concernant le sommeil en fonction des stades du cycle oestrien.

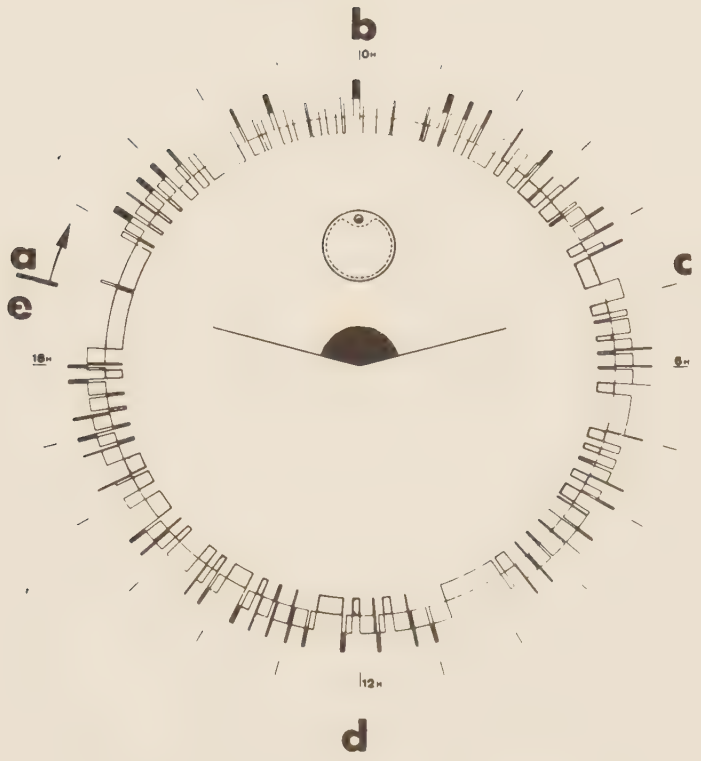



Figure 6.

Comportement veille-sommeil d'une Ratte au cours du nycthémère précédant une ovulation.

ABC : nuit du dioestrus au prooestrus (19 h - 5 h)

CDE : jour du prooestrus (5 h - 19 h)

- vers l'intérieur, en grisé : éveil
- vers l'extérieur, rectangles blancs : sommeil lent
- barres noires périphériques : sommeil paradoxal

Afin que le schéma soit lisible, on n'a pas représenté la séquence exacte des différents stades de vigilance, mais la somme de leurs durées respectives à l'intérieur de périodes de 15 minutes.

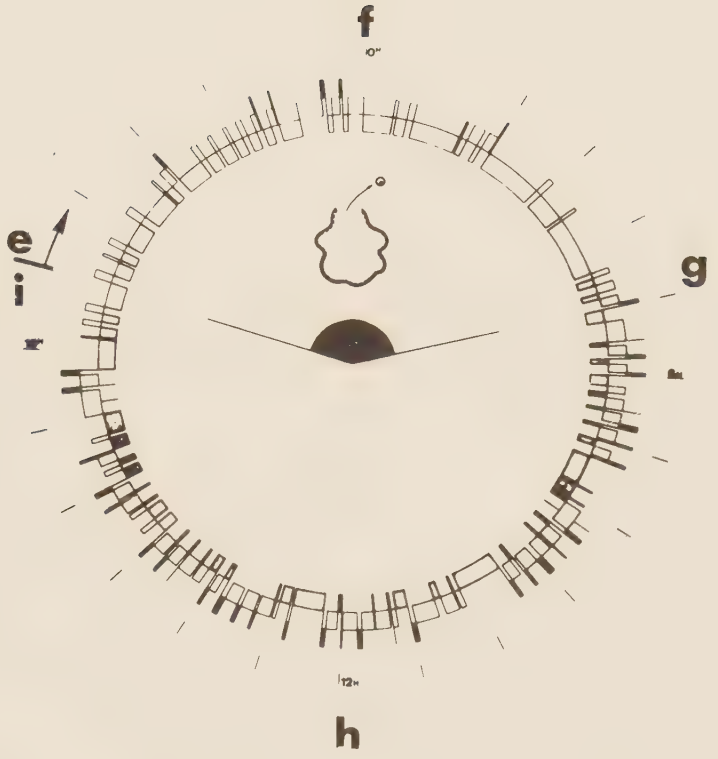



Figure 7.

Comportement de la même Ratte au cours d'un nycthémère comprenant :

E, F, G : nuit du prooestrus à l'oestrus (19 h - 5 h)

G, H, I : journée de l'oestrus (5 h - 19 h)

(50,6 ± 6,0), toutefois cette différence n'est pas significative.

Par contre, chez ces animaux ovariectomisés il n'est pas possible de retrouver la répartition oestrienne des états de sommeil mise en évidence chez les femelles entières. Chez la plupart des castrats, en effet, nous avons constaté, pour un même individu, d'importantes variations du taux des différents niveaux de vigilance en fonction du temps, mais ces variations sont devenues aléatoires et ne sont plus "accrochées" au cycle de 4 jours qu'imposait la rythmicité sexuelle (fig. 8).

D. - Discussion.

La polygraphie permanente réalisée chez des Rattes adultes grâce à des électrodes implantées dans le cortex, l'hippocampe dorsal, le pourtour orbitaire et les muscles de la nuque nous a permis d'identifier de façon satisfaisante les stades d'éveil, sommeil lent et sommeil paradoxal tout au long du nycthémère. Pour cela, il n'a pas été nécessaire d'utiliser des électrodes implantées dans le bulbe olfactif ainsi que l'ont fait SOULAIRAC et Coll. (1965), COLVIN et Coll. (1968) chez le Rat, l'enregistrement à faible vitesse des seuls tracés cortical et musculaire permettant de distinguer les 3 stades de comportement.

Les enregistrements continus effectués au cours de nycthémères entiers nous ont permis de préciser et de compléter les données se rapportant à des enregistrements dits " de longue durée" recueillis chez cette espèce par MICHEL et Coll. (1961), ROLDAN et Coll. (1963), MATSUMOTO et Coll. (1967) et GOTTESMAN (1967).

L'alternance lumière-obscurité exerce sur le comportement du Rat, animal dont l'activité est à prédominance nocturne, une influence plus profonde que sur celui

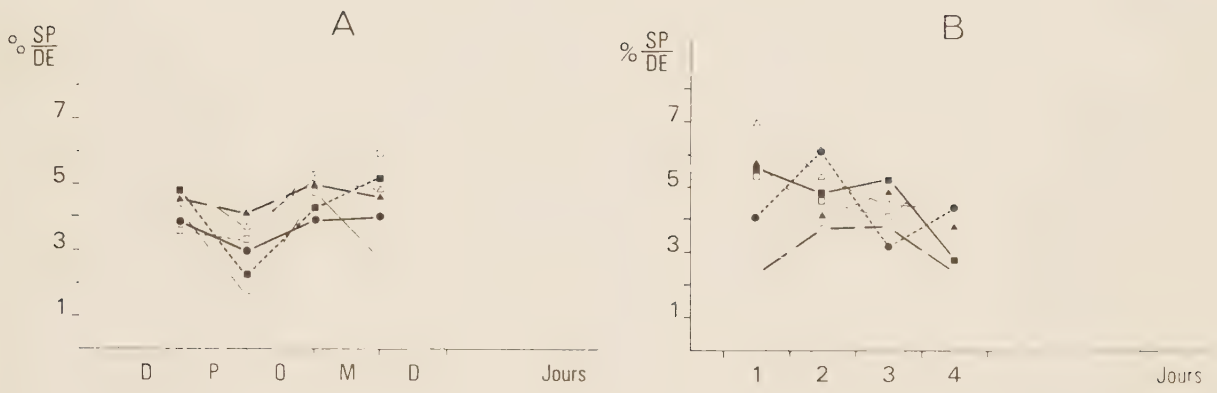



Figure 8.

Modifications du taux de SP nocturne.

à gauche : en fonction du stade du cycle oestrien, chez des Rattes entières à cycle de 4 jours.

à droite : au cours de 4 nycthémères consécutifs chez des Rattes [illegible].

du chat (STERMAN et Coll., 1965) et du Cobaye (PELLET et BERAUD, 1967).

Nos résultats concernant les pourcentages de sommeil lent pendant la phase d'éclairement chez le Rat femelle sont identiques à ceux rapportés pour des rats mâles par MATSUMOTO et Coll. (1967) : 49,6 ± 3,8 ; par contre, ces auteurs obtiennent, pour la même période, des valeurs supérieures concernant le sommeil paradoxal : 8,1 ± 1,4.

Les valeurs moyennes du sommeil paradoxal que nous obtenons chez la femelle sont, pour les deux parties du nycthémère, trés inférieures à celles indiquées par MICHEL et Coll. (1961) pour des rats mâles (10 - 15 %). Peut-être s'agit-il là d'un phénomène lié à l'âge et au poids des animaux, plutôt que d'une différence liée au sexe. Par ailleurs, les résultats de MICHEL et Coll. mettent en évidence une conservation remarquable du rapport SP/SL tout au long du nycthémère. Il n'en est pas ainsi chez les femelles que nous avons étudiées : en effet, nous avons pu constater que, dans nos conditions expérimentales, la présence de l'éclairement favorise le sommeil lent.

Sur la base d'enregistrements de jour, YOKOYAMA et Coll. (1966) ont donné comme valeur moyenne des cycles de sommeil une durée comprise entre 10 et 20 minutes pour des femelles cyclées ; cette donnée coïncide effectivement avec nos propres résultats pour la période 5 h - 19 h, à l'exception toutefois de la journée du prooestrus. La durée moyenne des phases paradoxales signalée par ces auteurs est également comparable à celle que nous avons calculée pour chacun des stades du cycle.

Signalons enfin que, dans notre souche d'animaux, la gonadectomie n'a pas entraîné de perturbations quantitatives de la fonction veille-sommeil considérée dans son

ensemble. Elle a simplement pour effet de supprimer une répartition oestrienne des états de veille et de sommeil. Ce résultat va à l'encontre de ceux de COLVIN et Coll. qui signalent au contraire un accroissement du pourcentage de sommeil lent consécutif à l'ovariectomie, durant le jour et surtout la nuit, sans modification du taux de sommeil paradoxal.

Les principales altérations de la fonction hypnique liées à l'existence du cycle oestrien se produisent au cours du nycthémère de l'ovulation : journée du prooestrus, nuit du prooestrus à l'oestrus (EVERETT et SAWYER (1950). Elles consistent tout d'abord en une importante recrudescence de la vigilance. On sait depuis longtemps que l'activité motrice de la Ratte mesurée dans les "cages d'activité" atteint un maximum au cours de la nuit de l'"oestrus comportemental " qui est aussi celle de l'ovulation, (WANG, 1923, SLONAKER J., 1924, RICHTER, 1957). C'est ainsi que nous avons enregistré au cours de cette nuit-là les périodes d'éveil hyperactif les plus longues qu'il nous ait été donné d'observer.

De cet accroissement de la vigilance découle naturellement une diminution du temps de sommeil. Cette diminution porte plus particulièrement sur le sommeil paradoxal, suggérant ainsi la possibilité d'un effet spécifique de certaines hormones hypophysaires ou gonadiques sur le cerveau. Cette privation de sommeil est suivie d'un léger "rebond" en sommeil lent et sommeil paradoxal le lendemain de l'ovulation (journée de l'oestrus).

Ces résultats confirment ceux de COLVIN et Coll. (1968) qui remarquent une "absence virtuelle" de phases paradoxales au cours de la nuit de l'ovulation ainsi qu'une récupération en sommeil lent et sommeil paradoxal le jour de l'oestrus.

## III. - INFLUENCE DE DEUX STEROÏDES GONADIQUES SUR LA FONCTION VEILLE-SOMMEIL DE LA RATTE CASTREE.

La mise en évidence d'un lien entre fonction sexuelle et fonction veille-sommeil nous a naturellement conduite à envisager l'action de différents stéroïdes ovariens sur la fonction hypnique de la Ratte castrée. Nous envisagerons successivement l'influence sur le rythme nycthéméral et le comportement veille-sommeil de la Ratte castrée, du benzoate d'oestradiol, puis celle de la progestérone, administrés à des doses permettant l'induction d'effets physiologiques dans cette espèce (YOSHINAGA et Coll., 1969).

### A. - Rôle du benzoate d'oestradiol :

Cette expérimentation porte sur 6 Rats femelles castrés à l'âge de 4 mois. Quatre mois plus tard, ces animaux ont été implantés d'électrodes. La période d'enregistrement, qui débute une semaine après l'implantation, concerne :

- une durée témoin de 5 nycthémères consécutifs au cours de laquelle les animaux n'ont reçu aucun traitement.
- une durée de 7 nycthémères pendant laquelle chaque Ratte recevait à 18 heures une injection sous-cutanée quotidienne de 20 µg de benzoate d'oestradiol en solution dans de l'huile d'olive.
- une période de récupération, après arrêt des injections.

Au cours de la période d'enregistrement témoin, le comportement veille-sommeil de ces 6 Rattes castrées, figurant dans le tableau IV, est identique, au point de vue quantitatif global, à celui du groupe de castrats de

référence et à celui du groupe des femelles cyclées ; l'éveil prédomine la nuit, mais le sommeil et le sommeil paradoxal, en particulier, sont répartis dans les deux phases du nycthémère.

L'injection de benzoate d'oestradiol (tableau IV) ne modifie pas le temps de sommeil (65,8 ± 5, 9 contre 64,4 ± 5,5) lors de la période d'éclairement. Par contre, celui-ci est significativement abaissé ($p < 0,01$) au cours de la phase d'obscurité, passant de 41,5 ± 8,4 à 21,5 ± 5. Cet abaissement du pourcentage de sommeil total porte :

- sur le pourcentage de sommeil paradoxal qui chute de façon spectaculaire, passant de 5,8 ± 2,2 à 1 ± 0,8 ($p < 0,001$).

- sur le pourcentage de sommeil lent qui diminue lui aussi de façon importante (35,7 ± 8,1 pendant l'enregistrement témoin, 20,5 ± 4,8 lors du traitement oestrogénique, $p < 0,05$).

Cette importante diminution du sommeil de nuit est suivie d'une récupération partielle au cours de la phase de jour, pour le sommeil paradoxal, qui augmente de 6,5 ± 1,9 à 8,1 ± 1,5. Il n'en est pas de même pour le sommeil lent de jour qui reste rigoureusement inchangé pendant le traitement. (57,9 ± 5,2 et 57,7 ± 5,7).

Ces principales perturbations comportementales sont illustrées par les diagrammes 9 et 10 concernant une des six Rattes enregistrées avant (9) et immédiatement après (10) traitement au benzoate d'oestradiol. Une étude chronologique réalisée sur ce même animal pris pour exemple montre (Fig. 11) que la diminution du sommeil paradoxal n'intervient qu'après une latence de 2 nuits, puis elle est progressive mais rapide. Dans ce cas précis, nous avons pu constater la suppression totale des phases paradoxales nocturnes au cours des deux nuits qui

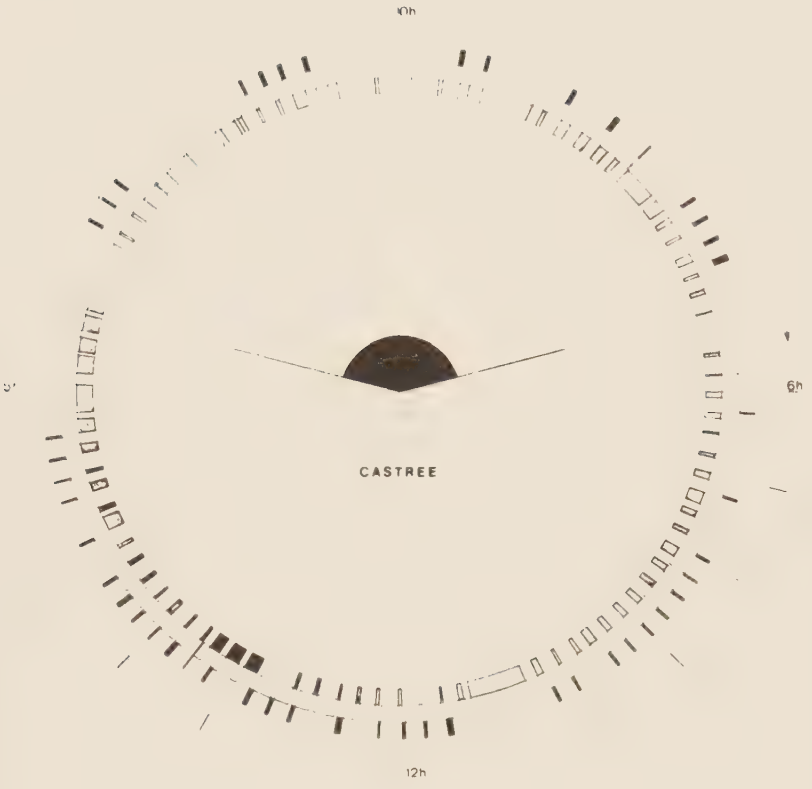



Figure 9.

Diagramme représentant le comportement de la Ratte castrée M I au cours d'un nycthémère précédant le début du traitement au benzoate d'oestradiol.

- versant interne du cercle, en grisé : Eveil
- versant externe du cercle, rectangles blancs : sommeil lent
- barres noires périphériques : sommeil paradoxal

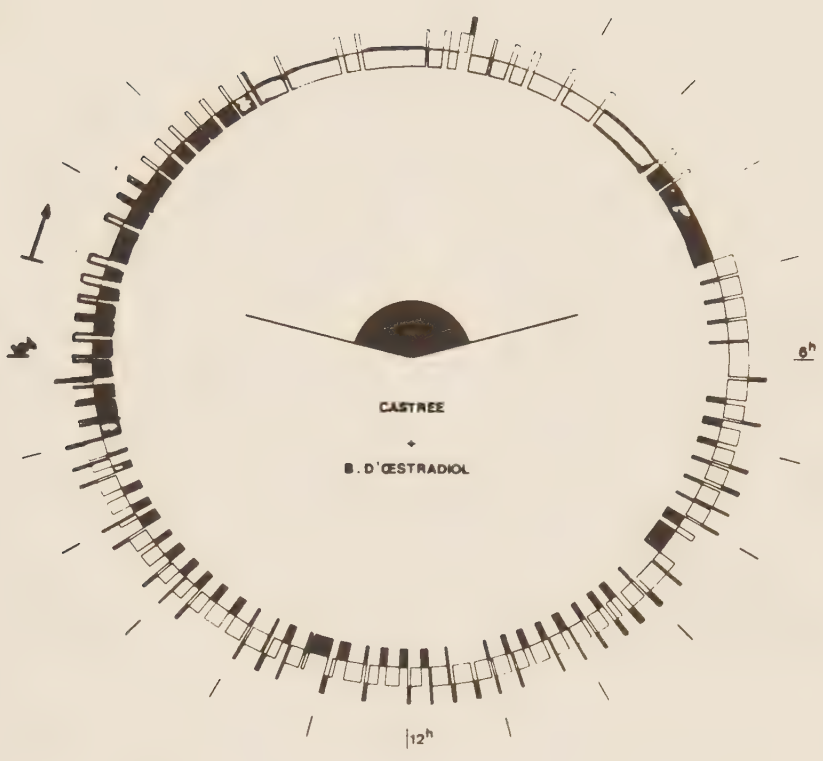



Figure 10.

Diagramme représentant le comportement de la Ratte MI au cours du nycthémère succédant à la 7ème et dernière injection de benzoate d'oestradiol : allongement des phases d'éveil, raréfaction du sommeil lent et disparition presque totale du sommeil paradoxal lors de la période d'obscurité.

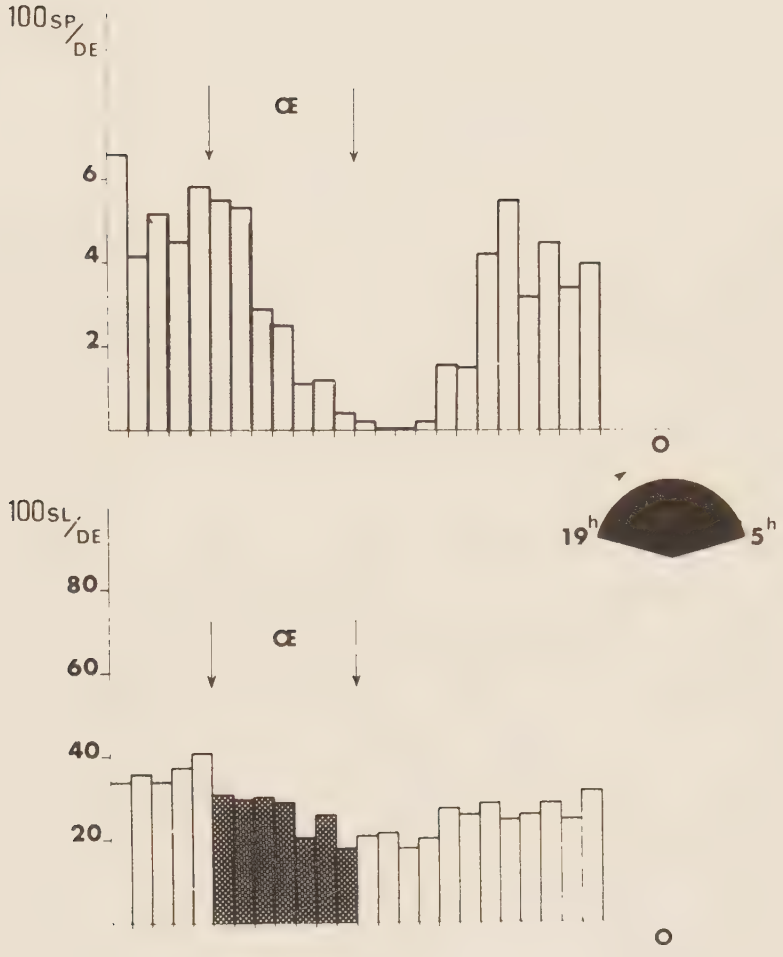



Figure 11.

Traitement au benzoate d'oestradiol : Evolution chronologique des pourcentages de sommeil paradoxal (SP) et sommeil lent (SL) nocturnes chez la Ratte castrée MI.

ont suivi la cessation du traitement oestrogénique ; leur réapparition fut également progressive. Elle coïncide avec le retour du frottis vaginal à une image d'anoestrus.

Quoique moins paroxystiques, les variations du sommeil lent nocturne s'effectuent selon des modalités chronologiques analogues. A ces résultats concernant l'obscurité, on pourra opposer la stabilité diurne des deux types de sommeil tout au long de l'expérience (Fig. 12).

B. - Action de la progestérone sur le comportement veille-sommeil de la Ratte castrée préalablement traitée au benzoate d'oestradiol.

Dans les conditions physiologiques, la progestérone n'agit jamais seule mais en synergie avec l'oestrogène ; il s'agit à la fois d'une synergie de succession, la progestérone synthétisée par le corps jaune néo-formé succédant à l'excrétion oestrogénique du follicule mûr, et d'une synergie de simultanéité, l'organisme femelle étant, de fait, soumis à une imprégnation constante d'oestrogènesovariens tout au long du cycle oestrien.

Il nous a paru inutile d'injecter simultanément les deux stéroïdes dans la proportion où on les associe ordinairement ($1/700 < \text{oestrog./progest.} < 1/100$), une grande partie de l'oestradiol exogène précédemment injecté étant vraisemblablement stockée provisoirement par l'organisme, ainsi qu'en témoigne la kératinisation prolongée du frottis vaginal lors de la période de récupération observée après cette partie de l'expérience.

Nous avons donc traité par la progestérone le lot de Rattes castrées précédemment utilisées en A ; 3 mois après la fin de l'expérience décrite en (A), nous avons à nouveau soumis ces femelles à une série d'injections de benzoate d'oestradiol selon le protocole déjà décrit ; puis au cours des 7 jours suivants, chacune de ces Rattes

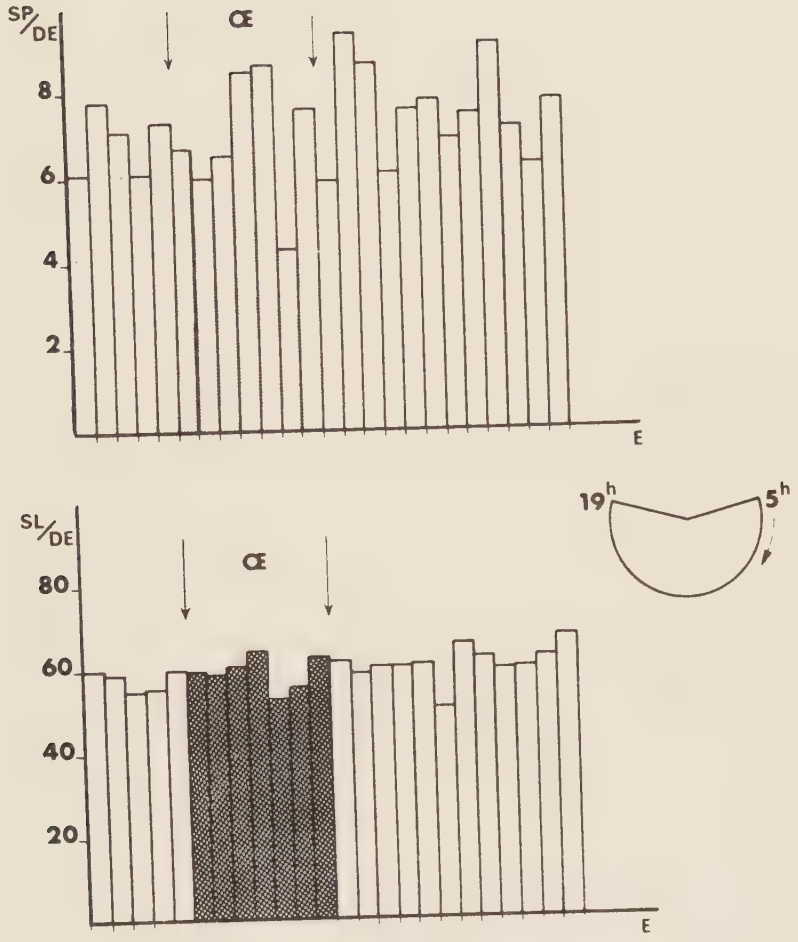



Figure 12.

Traitement au benzoate d'oestradiol : évolution chronologique des taux diurnes de sommeil paradoxal et sommeil lent chez la Ratte castrée MI.

a reçu à 18 heures une injection sous-cutanée de 2 mg de progestérone (LUTOGYL) en solution huileuse.

Nous avons comparé,chez ces animaux, la fonction veille-sommeil au cours des deux périodes succédant à l'administration d'oestradiol :

- celle (A) pendant laquelle ils n'ont reçu aucun traitement,
- celle (B) au cours de laquelle ils ont été traités par la progestérone.

L'évolution chronologique du taux moyen de sommeil paradoxal après traitement oestrogénique seul et sous progestérone après traitement à l'oestradiol est représentée sur la figure 13. Ce schéma permet de constater que, sous l'action de la progestérone, la rémanence de l'effet suppressif du benzoate d'oestradiol sur le sommeil paradoxal nocturne est supprimée et le retour à des valeurs plus élevées de sommeil paradoxal s'effectue plus rapidement.

Les résultats concernant le sommeil lent sont beaucoup plus difficiles à interpréter, les variations enregistrées entre les individus étant importantes.

A la lumière de ces faits expérimentaux, il apparaît donc que le traitement de Rattes castrées par du benzoate d'oestradiol seul, puis par du benzoate d'oestradiol suivi de progestérone, amène un certain nombre de perturbations des différents niveaux de vigilance chez ces animaux.

Alors que le benzoate d'oestradiol entraîne une diminution du temps de sommeil nocturne, la progestérone a un effet contraire.

Nous verrons plus loin, en nous plaçant dans le contexte du cycle oestrien, quelle signification donner à ces résultats.

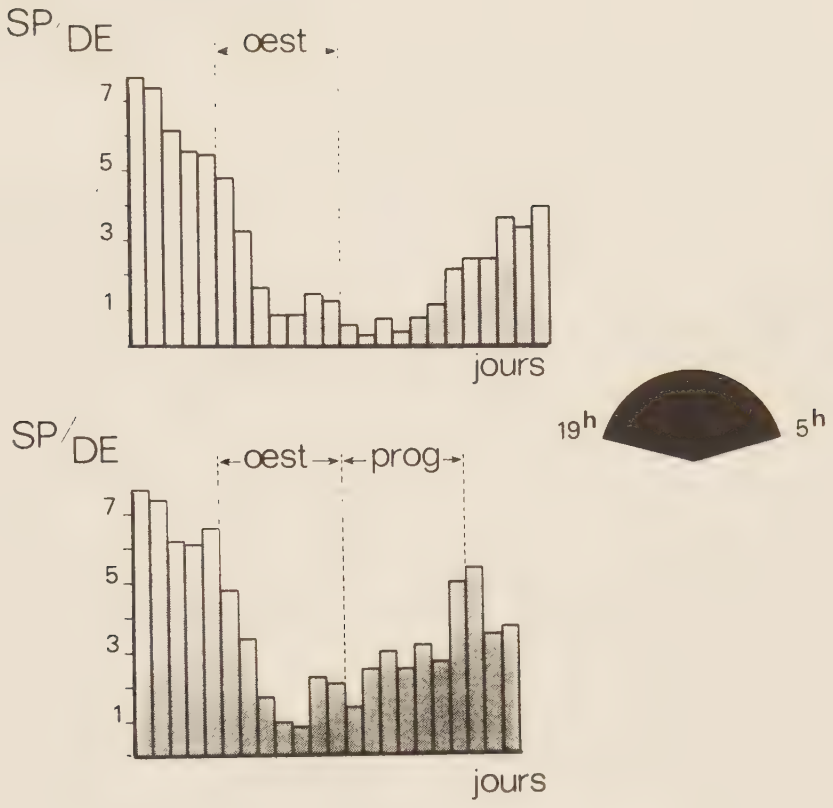



Figure 13.

Evolution chronologique des taux moyens de sommeil paradoxal nocturne chez 3 Rattes castrées :

- lors du traitement au benzoate d'oestradiol seul
- lors du traitement au benzoate d'oestradiol suivi d'un traitement à la progestérone.

## IV. - EFFET DE PERTURBATIONS DE LA FONCTION OESTRIENNE SUR LE COMPORTEMENT VEILLE-SOMMEIL DE LA RATTE ADULTE :

On peut,par de multiples moyens, perturber de façon plus ou moins durable le déroulement de la fonction oestrienne : soit en agissant de façon irréversible (hypophysectomie, castration...) soit en modifiant, à court terme, la séquence des évènements du cycle par l'administration de barbituriques, de stéroïdes, celle d'anticorps antihormones, etc...

Parmi les interventions susceptibles de bloquer le déroulement du cycle à un stade donné figurent celles qui aboutissent à un état d'oestrogénisation prolongée ou continue, reflété, au niveau de l'effecteur vaginal, par une cornéification permanente; cet état est ordinairement désigné dans la littérature sous le terme de "syndrôme d'oestrus permanent".

Les auteurs rapportent classiquement trois différents types d'interventions aboutissant à l'installation, chez la Ratte, du syndrôme d'oestrus vaginal permanent (SCHWARTZ, 1969). La première possibilité consiste en une injection néo-natale de stéroïdes androgéniques effectuée avant le 5ème jour de la vie (PFEIFFER, 1936, BARRACLOUGH et GORSKI, 1961). La seconde consiste en une lésion de l'hypothalamus antérieur (HILLIARP, 1949, ALLOITEAU, 1954, FLERKO, 1954, KOBAYASHI et Coll., 1959, KORDON et BACHRACH, 1959) ou une simple déafférentation de cette zone au moyen d'un système de couteau manipulé stéréotaxiquement (HALASZ et GORSKI, 1967). Enfin,il est possible d'obtenir le même résultat sans que soit directement manipulé l'animal : il suffit pour cela de l'exposer à un régime d'éclairement continu (BROWMAN, 1937, HEMMINGSEN, 1937...).

Dans cette partie de l'expérimentation, nous avons

tenté de provoquer l'oestrus permanent chez des Rattes adultes par traitement androgénique néo-natal et par exposition continue à la lumière.

A. - Effets de l'injection néo-natale de testostérone sur la fonction sexuelle et le rythme veille-sommeil de la Ratte.:

L'hypothalamus exerce sur la libération des gonadotrophines hypophysaires de la Ratte un contrôle de double nature :d'une part, il commande la sécrétion trophique nécessaire au maintien de l'excrétion des oestrogènes ovariens, le siège de ce contrôle étant vraisemblablement situé dans le noyau arqué et l'hypothalamus médio-basal ; par ailleurs,il est responsable de la décharge cyclique provoquant l'ovulation ; la commande de ce mécanisme se trouve probablement située dans l'aire préoptique et son activation dépend de stimuli extéroceptifs et interoceptifs : cette zone préoptique du Rat femelle est apparemment indifférenciée à la naissance. A la suite d'injections post-natales d'androgènes,elle devient réfractaire aux stimuli extrinsèques et intrinsèques,et c'est un type de sécrétion monotone qui s'instaure, ce qui reste compatible avec la physiologie sexuelle du mâle mais entraîne la stérilité chez la femelle. Chez ces femelles, l'ouverture vaginale est généralement plus précoce que chez les témoins (BARRACLOUGH et GORSKI,1961) et les Rattes ainsi traitées se montrent ou non réceptives au mâle selon la dose d'androgènes utilisée, mais présentent une cytologie vaginale altérée, caractérisée par une cornéification à peu près constante. BARRACLOUGH (1961) pense que le traitement testostéronique, soit altére le mécanisme de synthèse de LH avant la puberté, soit empêche le stockage de cette hormone en quantité suffisante pour permettre l'ovulation,ou perturbe la synthèse du LRF

| | 100 SP/DE | 100 SL /DE | 100 SP/SL |
|---|---|---|---|
| 5 h - 19 h | 6,2 ± 1,7 | 50,7 ± 5,3 | 12,2 |
| 19 h - 5 h | 7,0 ± 2,1 | 39,9 ± 7,4 | 17,5 |

Tableau V

Pourcentages des stades de sommeil au cours des deux phases du nycthémère chez 9 Rattes âgées de 6 mois traitées par 2,5 mg de propionate de testostérone au 3ème jour de la vie post-natale.

Figure 14.

Ovaire d'une Ratte de 6 mois traitée à l'âge de 4 jours par 50 µg de propionate de testostérone en solution dans du LABRAFIL.

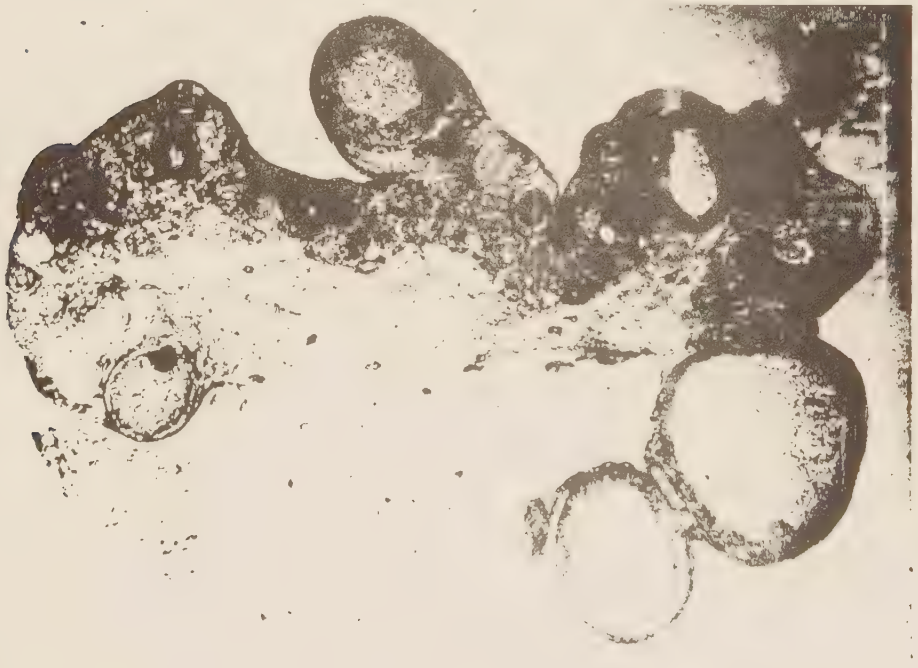


Figure 15.

Ovaire d'une Ratte de 6 mois traitée à l'âge de 3 jours par 2,5 mg de propionate de testostérone dissous dans de l'huile d'olive.

manifeste de la croissance ovarienne (la taille de ces ovaires est réduite par rapport à celle d'ovaires témoins), ainsi qu'une atteinte importante du tissu interstitiel. Les ovaires de ce type comprennent de nombreux et trés gros follicules translucides d'aspect kystique et nous n'y avons jamais décelé la présence de corps jaunes anciens ou récents (Fig. 15).

2. Effet du traitement androgénique sur la fonction veille-sommeil.

Les pourcentages globaux moyens de sommeil paradoxal et sommeil lent concernant les 9 Rattes utilisées ici (Tableau V) sont identiques à ceux du groupe des castrées étudiées au début de ce chapitre (Tableau I), en ce qui concerne la phase d'éclairement. Ils s'en écartent quelque peu pour la période de nuit, les valeurs de SL et SP sont alors légèrement, mais non significativement, supérieures. L'examen des données individuelles montre que pour un animal donné, le temps total de sommeil reste à peu près constant au cours de plusieurs nycthéméres successifs, mais qu'il existe d'importantes variations des proportions relatives des deux catégories de sommeil. De plus, nous avons pu constater des variations considérables d'un animal à l'autre, variations qui nous ont paru difficiles à expliquer, notre expérimentation ayant porté sur un lot animal homogène, traité selon un protocole constant, à une époque déterminée de l'année.

GORSKI et BARRACLOUGH (1963) sont parvenus, en injectant à des Rats femelles entre 10 et 50 µg de propionate de testostérone avant le 5ème jour de la vie postnatale, à bloquer la décharge ovulante de LH et à imprimer ainsi un type "mâle" de régulation gonadotrope à l'axe hypothalamo-hypophysaire de la Ratte, jusque là indifférencié.

| | SP/DE | SL/DE | 100 SP/SL |
|---|---|---|---|
| 5 h - 19 h | 6,2 ± 1,7 | 50,7 ± 5,3 | 12,2 |
| 19 h - 5 h | 7,0 ± 2,1 | 39,9 ± 7,4 | 17,5 |

Tableau V.

Pourcentages des stades de sommeil au cours des deux phases du nycthémère chez 9 Rattes âgées de 6 mois traitées par 2,5 mg de propionate de testostérone au 3ème jour de la vie post-natale.

Les animaux que nous avons traités par 50 µg de TESTOVIRON n'ont pas répondu de façon identique : ces Rattes ont effectivement présenté des phases d'oestrus vaginal anormalement prolongées mais ont également montré des périodes de frottis leucocytaire. Nous avons vérifié que cet état d'oestrus intermittent ne résultait pas d'une atteinte fonctionnelle de l'ovaire consécutive à un blocage testostéronique trop important ayant pu inhiber la croissance folliculaire et la sécrétion d'oestrogènes (KORDON, 1966) : la présence de corps jaunes dans l'ovaire constitue le témoin incontestable d'ovulations passées.

L'utilisation de la dose de 50 µg ne nous a donc pas permis, dans les conditions où nous opérions, d'obtenir le blocage irréversible de l'ovulation sur notre souche d'animaux. Nous sommes parvenue à ce résultat en injectant la dose, considérable, de 2,5 mg de propionate de testostérone.

B. - Rôle de l'exposition à un éclairement continu sur la fonction oestrienne et le comportement veille-sommeil de la Ratte.

1. Rappel bibliographique.

Les conditions d'éclairement exercent sur le déroulement du cycle oestrien de la Ratte une influence manifeste : c'est ainsi qu'en régime d'alternance jour-nuit par exemple, la libération de la LH ovulante, la réceptivité sexuelle, l'apparition des cellules kératinisées dans le frottis vaginal s'effectuent à un moment précis de la journée pouvant être artificiellement déplacé par des modifications du schéma d'éclairement (EVERETT, 1961). L'exposition continue à la lumière entraîne, dans cette espèce, un état d'oestrus permanent (BROWMAN, 1937 ; FISKE, 1941 ;

FISKE et GREEP, 1959) caractérisé par une kératinisation constante du vagin ainsi que diverses modifications histologiques des ovaires et du tractus génital. HARDY (1970) note également, dans ce cas, l'abolition du caractère cyclique de la réceptivité sexuelle qui devient alors totalement indépendante de la cytologie vaginale. Plusieurs auteurs (FISKE, 1941, WURTMAN, 1969, MARIC et Coll.,1965) ont constaté que cette réponse à l'éclairement continu s'effectuait en deux phases :

- une phase précoce, de durée variable selon l'âge des individus, au cours de laquelle on assiste à un renforcement de la cornéification vaginale et à un accroissement du poids ovarien. Ces deux effets seraient consécutifs à une libération accrue de FSH hypophysaire entraînant une hyper-sécrétion oestrogénique (FISKE, 1941 , CRITCHLOW, 1963) et parrallèlement,une diminution de la sécrétion de LH (BRADSHAW et CRITCHLOW, 1966). HARDY (1970) conteste ces faits : pour lui,l'exposition à l'éclairement continu ne modifierait pas l'oestrogénémie.

- une phase plus tardive, au cours de laquelle le poids ovarien diminue (FISKE, 1941; WURTMAN et WEISEL, 1969).

Pour la plupart des auteurs, ce syndrôme d'oestrus vaginal constant est, dans ce cas, lié à la suppression de la libération rythmique de LH entraînant celle de l'ovulation ;cependant,LAWTON et SCHWARTZ (1967) remarquent au contraire que les deux faits ne sont pas nécessairement liés. DAANE et PARLOW (1971, b) attribuent la suppression de l'ovulation chez ces animaux, à une légère hypersécrétion des gonadotrophines FSH et LH.

Ces phénomènes, mettant en cause, non seulement le caractère périodique ou continu de l'éclairement, mais aussi sa composition spectrale, (WURTMAN et WEISEL, 1969) font vraisemblablement intervenir l'épiphyse et diverses

indolamines ainsi que certaines parties du tractus optique (WURTMAN et Coll., 1964).

En effet, WURTMAN constate que l'épiphyse est le siège d'une importante synthèse de mélatonine à partir de son précurseur immédiat, la sérotonine, et que cette synthèse est trés diminuée chez les animaux exposés à un éclairement continu. Or, l'injection de mélatonine diminuerait la fréquence d'apparition du frottis vaginal d'oestrus chez le Rat femelle (WURTMAN et Coll., 1963). Il se pourrait que la mélatonine ne soit pas seule impliquée dans ce phénomène, BENSON et Coll. (1972) ayant isolé une substance épiphysaire à action antigonadotrope, et plus particulièrement anti FSH, qui serait distincte de la mélatonine.

En 1937, BROWMAN avait montré que la réponse vaginale à la lumière était bloquée par l'ablation des yeux mais pas par la section des nerfs optiques. Cette réponse fait donc vraisemblablement intervenir les récepteurs périphériques à la vision, mais emprunte des voies différentes. Par contre, la réponse est supprimée après ablation des ganglions cervicaux supérieurs, mettant ainsi en évidence le rôle du système nerveux sympathique dans la transmission de l'information lumineuse.

L'étude que nous avons réalisée porte sur 4 Rattes adultes. Ces animaux ont tout d'abord été enregistrés sous programme lumineux habituel (5 h - 19 h) tout au long d'un cycle oestrien, soit pendant une durée de 4 nycthémères consécutifs, après quoi ils ont été exposés, dans les mêmes cages, au même type d'éclairement mais en régime continu, pendant une durée de 21 nycthémères consécutifs

1. Effets de l'éclairement continu sur l'effecteur vaginal :

Après deux semaines d'éclairement continu, deux des quatre Rattes traitées sont entrées en oestrus vaginal constant et le sont restées durant 7 nycthémères consécutifs (jusqu'à la fin de l'expérience). Une autre a présenté des périodes d'oestrus vaginal allongées par rapport à leur durée dans le cycle normal ; chez la dernière enfin, nous n'avons pas constaté de perturbations de la cytologie vaginale.

2. Effets de l'éclairement continu sur le comportement veille-sommeil :

Les enregistrements tests réalisés sous programme lumineux pendant la durée d'un cycle nous ont permis de vérifier l'organisation nycthémérale du comportement et de confirmer les données globales acquises au début de ce chapitre (tableau VI).

A partir de l'instauration du régime d'éclairement permanent, nous avons pu noter une période de transition de plusieurs jours au cours de laquelle, malgré la suppression de la photopériode, les animaux continuent à présenter une recrudescence de l'éveil actif et une prédominance de repos pendant les périodes où existaient auparavant obscurité et lumière.

Les valeurs de SL et SP consignées dans le tableau VII concernent les mêmes Rattes au cours de 4 nycthémères consécutifs alors qu'elles sont soumises depuis 12 jours à l'éclairement continu. La comparaison des tableaux VI et VII permet de constater que la modification des conditions de milieu n'a pas profondément perturbé l'ensemble de la fonction de vigilance : les taux respectifs de SL et SP

| ♀ EN ECLAIREMENT PROGRAMME | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | SP/ DE | SL / DE | ST / DE | EV / DE |
| 5 h -19 h | 7,2 ± 1,5 | 57,3 ± 3,9 | 64,5 ± 4,7 | 35,4 ± 4,5 |
| 19 h -5 h | 5 ± 1,9 | 32,8 ± 2,3 | 37,9 ± 2,6 | 61,9 ± 2,6 |
| 5 h - 5 h | 6,2 ± 1 | 46,9 ± 2,[illegible] | 53,2 ± 2,[illegible] | [illegible] ± 2,8 |

Tableau VI.

Répartition des niveaux de vigilance chez 4 Rattes cyclées enregistrées au cours de 4 nycthémères consécutifs sous éclairement programmé (5 h - 19 h).

EV : éveil
SP : sommeil paradoxal
SL : sommeil lent
ST : sommeil total

| ♀ EN ECLAIREMENT CONTINU | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | SP / DE | SL / DE | ST / DE | EV / DE |
| 5 h -19 h | 5,3 ± 2,1 | 44,5 ± 10,2 | 52,4 ± 11,6 | 47,2 ± 11,7 |
| 19 h - 5 h | 6,9 + 1,4 | 45 + 2,7 | 51,3 + 3,7 | 48,1 + 3,7 |
| 5 h - 5 h | 6,3 ± 1,[illegible] | 46,1 ± 6,3 | 52,4 ± 7,3 | 47,5 ± 7,4 |

Tableau VII.

Répartition des niveaux de vigilance chez les mêmes Rattes enregistrées au cours de 4 nycthémères consécutifs après 12 jours d'exposition à un éclairement continu.

EV : Eveil
SP : sommeil paradoxal
SL : sommeil lent
ST : sommeil total

sont restés les mêmes pendant la durée totale du nycthémère (5 h - 5 h). Par contre, leur répartition à l'intérieur des deux périodes de référence 5h- 19 h et 19 h -5 h a changé : sommeil paradoxal et sommeil lent deviennent alors uniformément répartis dans les deux périodes.

L'abolition de la photopériode n'a modifié ni la durée totale du sommeil dans le nycthémère ni les composantes de celui-ci (conservation des proportions relatives de SL et SP).

Elle a eu simplement pour effet d'abolir le type particulier de répartition des comportements propres à l'espèce, caractérisé par un maximum d'activité durant l'obscurité et un maximum de sommeil lors de l'éclairement.

## V. - DISCUSSION.

Il ne fait actuellement aucun doute que les altérations de la fonction veille-sommeil survenant au cours du cycle oestrien chez la Ratte et respectivement observées par YOKOYAMA et Coll. (1966), COLVIN et Coll. (1968) nous-mêmes (BARBE et Coll., 1969), ainsi que BRANCHEY et Coll. (1971) sont étroitement liées aux phénomènes endocriniens impliqués dans la fonction de reproduction. Une preuve en est qu'elles coïncident dans le temps avec les importantes libérations hormonales hypophysaires et gonadiques conditionnant l'ovulation. Au cours d'un cycle de 4 jours, c'est en effet dans le nycthémère du prooestrus (journée du prooestrus et nuit du prooestrus à l'oestrus) que les hormones hypophysaires atteignent un taux plasmatique maximum : la

LH, peu élevée le matin du proestrus croît à partir de 14 h, atteint entre 17 et 18 h un taux élevé avoisinant 50 fois le taux de base (MONROE et Coll., 1969). Puis elle diminue tout en se maintenant à un taux appréciable jusqu'aux environs de minuit et revient à des valeurs trés basses le matin de l'oestrus (MONROE et Coll., 1969 ; DAANE et PARLOW, 1971, b l'ovulation s'étant produite durant la nuit, entre 0 h et 4 h (EVERETT, 1950).

La cinétique suivie par la FSH pendant le même temps est quelque peu différente : bas le matin du proestrus, le taux de cette hormone augmente progressivement vers 15 h, atteint vers 20 - 21 h une valeur élevée qu'il conservera jusqu'au lendemain matin (oestrus) 4 heures ; les valeurs de la FSH sérique demeurent appréciables tout au long de l'oestrus jusqu'au metoestrus (DAANE et PARLOW, 1971).

Ainsi que l'ont montré YOSHINAGA et Coll.,(1969), BROWN-GRANT et Coll. (1970), la sécrétion des oestrogènes ovariens, non détectable le matin du dioestrus, commence à augmenter dans l'après-midi, puis croît progressivement durant la nuit suivante ainsi que le matin du prooestrus atteignant ce jour-là un maximum entre 10 et 15 heures. C'est entre 20 et 23 heures que le taux d'oestrogènes commence à décroître, il redevient non détectable le matin de l'oestrus. Ces résultats coïncident approximativement avec ceux rapportés par KOBAYASHI et Coll. (1969).

Les progestagènes ovariens, progestérone et 20 hydroxy-pregnen-4-en-one (20 $\alpha$ - OH - P) sont sécrétés en permanence tout au long du cycle avec une prépondérance quantitative constante de la 20 $\alpha$ - OH - P sur la progestérone (HASHIMOTO et Coll., 1968 ; GOLDMAN et Coll.,1969).

La sécrétion des deux progestagènes est maximum dans la période comprise entre 10 - 12 h avant et 10-12 h après

l'ovulation (FEDER et Coll., 1968, GOLDMANN et Coll., 1969).

S'il est actuellement reconnu que les oestrogènes jouent un rôle important dans l'induction du comportement sexuel et de l'acceptation du mâle par la femelle (DAVIDSON et Coll., 1968, a et b ; EDWARDS et Coll.,1968), dans celle de l'activité motrice (YOKOYAMA et Coll.,1966), leur effet général sur le comportement est un effet "éveillant" ainsi que l'ont montré FAURE et LOISEAU (1954) , FAURE (1959), WOOLLEY et TIMIRAS (1962) chez le Lapin, YOKOYAMA et Coll. (1966), COLVIN et Coll. (1969) chez le Rat. Aussi, les diminutions du sommeil lent et du sommeil paradoxal enregistrées dans la journée du prooestrus, l'hypervigilance et l'accroissement de l'activité caractérisant la nuit du prooestrus à l'oestrus sont à rapprocher de l'augmentation de l'oestrogénémie qui se manifeste depuis l'après-midi du dioestrus. Cependant, sommeil lent et sommeil paradoxal nocturnes paraissent différemment atteints par la recrudescence de la vigilance, le sommeil paradoxal étant seul significativement réduit ; chez le castrat oestrogénisé où les doses de benzoate d'oestradiol administrées, peut-être excessives, ont pû aboutir à un effet cumulatif, le sommeil paradoxal est d'abord atteint et de façon plus spectaculaire que le sommeil lent. Ces constatations laissent croire à un effet spécifique des oestrogènes sur les phases paradoxales; COLVIN et Coll. ont interprété les mêmes faits de façon différente : pour eux, la diminution du sommeil paradoxal ne serait qu'un effet secondaire consécutif à une réduction de la durée des épisodes de sommeil lent précédant chaque PPS, diminuant ainsi la fréquence d'apparition de ces dernières. Or, nous avons pu constater qu'il n'en était rien, au contraire puisque les épisodes de sommeil lent continu sont les plus longs dans le nycthémère du prooestrus.

L'action de la progestérone sur la fonction veille-sommeil paraît beaucoup plus difficile à interpréter, en raison des contradictions rapportées dans la littérature concernant les effets de ce stéroïde sur la plupart des mécanismes nerveux et neuro-endocriniens ; il semble que les effets constatés dépendent des doses administrées, du mode, du moment de l'administration. En injectant à des Rattes une dose de 100 à 400 µg de progestérone par voie intraveineuse, RAMIREZ et Coll. (1967), KOMISARUK et Coll. (1967) induisent chez la Ratte, durant 10 à 45 minutes et quel que soit le moment du cycle, un E.E.G. de sommeil lent ainsi qu'une inhibition des décharges unitaires dans de nombreuses régions de l'hypothalamus et du thalamus. Cet effet de la progestérone serait en accord avec les résultats de travaux plus anciens selon lesquels cette substance aurait un effet général inhibiteur sur diverses structures cérébrales. Mais, il pourrait ne s'agir là que d'un effet aspécifique, la progestérone s'avérant dans certaines conditions un agent hypertenseur efficace (CESSION et Coll., 1966) ; or une augmentation de la pression artérielle peut elle-même entraîner l'apparition de sommeil lent électro-encéphalographique.

NAVRATIL (1967) constate que chez la Ratte gestante, les phases d'éveil sont abrégées, les périodes de sommeil allongées et que l'injection intra-péritonéale de 5 mg de progestérone à la Ratte cyclée induit une augmentation de la durée totale du sommeil portant plus spécifiquement sur SP. De leur côté, BRANCHEY et BRANCHEY (1970) ont noté une recrudescence de la vigilance et une baisse des deux types de sommeil proportionnellement plus importante pour SP au cours des 15 heures précédant la mise bas. Ils rapportent ces modifications aux bouleversements hormonaux se produisant à l'approche du terme de la gestation : chute brutale de la progestérone et augmentation de l'oestrogénémie.

L'association séquentielle de progestérone au benzoate d'oestradiol nous a permis de constater une "facilitation" dans la récupération nocturne en sommeil paradoxal, consécutive à la privation oestrogénique. Ce fait permet de penser qu'au cours du cycle oestrien, la progestérone joue un rôle dans l'apparition du "rebond" en SL et SP constaté le jour de l'oestrus. Cette hypothèse est également envisagée par COLVIN et Coll. (1969).

# CHAPITRE II

## FONCTION OVULATOIRE ET NIVEAUX DE VIGILANCE CHEZ LA LAPINE

### I. - MATERIEL ET METHODES

A. - Matériel animal
B. - Techniques opératoires - Electrodes
C. - Laparotomies
D. - Niveaux de vigilance chez le Lapin

### II. - CYCLE VEILLE-SOMMEIL CHEZ LA LAPINE INTACTE. - ROLE DE LA CASTRATION ET DE DIFFERENTS STEROÏDES GONADIQUES.

III. - INFLUENCE DES GONADOTROPHINES HYPOPHYSAIRES SUR LA FONCTION VEILLE-SOMMEIL : OVULATION ET VIGILANCE.

A. - Stimulation vaginale chez la Lapine intacte

B. - Injections de gonadotrophines chez la Lapine hypophysectomisée-castrée

IV. - DISCUSSION.

## FONCTION OVULATOIRE ET NIVEAUX DE VIGILANCE CHEZ LA LAPINE.

### I. - MATERIEL - METHODES.

#### A. - Matériel animal.

Ce travail a été effectué sur des Lapins domestiques de race "Fauve de Bourgogne" de sexe femelle, âgés de 6 à 8 mois et pesant en moyenne 3 Kg.

En dehors des expériences, ces animaux étaient élevés à l'extérieur, dans des clapiers individuels en fibro-ciment où ils recevaient une nourriture constituée de granulés (CIADA), de pain et de végétaux frais.

#### B. - Techniques opératoires - Electrodes:

(FAURE, 1958, VINCENT, 1964, RODRIGUEZ, 1973).

1. Implantation d'électrodes : les animaux sont anesthésiés par voie générale (NEMBUTAL intra-veineux, 1ml/Kg supplémenté à l'éther à la demande) puis placés dans un

appareil de contention solidaire d'un dispositif d'implantation stéréotaxique de type HORSELEY-CLARK.

La mise en place des électrodes est menée aseptiquement ; celles-ci sont implantées dans les structures cérébrales choisies en utilisant, pour le diencéphale, les coordonnées de SAWYER et Coll. (1954).

2. Les électrodes sont semblables à celles utilisées chez le Rat.

Elles sont de deux types :

a - type bipolaire excentrique, pour le bulbe olfactif, l'hippocampe dorsal et le septum.

b - type monopolaire pour le Cortex

3. L'électromyogramme a été enregistré selon la technique utilisée chez le Rat, les mouvements des paupières grâce à des clips fixés aux angles des fentes palpébrales. Les mouvements des globes oculaires ont été mesurés par 4 vis d'argent implantées sur le pourtour osseux de l'oeil et les mouvements masticatoires par des vis placées dans les maxillaires.

Le type de prothèse utilisé chez le Lapin est un culot de tube électronique (tube NOVAL femelle à neuf plots) dont les ailerons de fixation sont vissés aux faces antérieures et postérieures d'un cadre en rhodoïd solidaire du crâne.

Cette partie "femelle" portée par l'animal est complétée par une partie "mâle" solidaire d'un cordon câble dépliant accordéon à dix brins (ETIROCABLE) relié à un système de contacteur à mercure permettant d'éviter les artéfacts de déplacement (Fig. 16).

Durant les enregistrements, les Lapins étaient placés dans une cage de FARADAY identique à celle décrite

Figure 16.

L'animal en cours d'enregistrement.

au chapitre I, où ils disposaient d'une aire de 1,50 $m^2$.

Les tracés correspondant aux dérivations suivantes ont été enregistrés (vitesse : 5 mm/s) : bulbe olfactif, cortex, hippocampe dorsal, septum, mâchoire, muscles de la nuque, mouvements oculaires.

C. - Laparotomie.

Les laparotomies exploratrices ont été effectuées par voie latérale, sous anesthésie générale à l'éther.

Après chaque intervention opératoire, les animaux ont été traités par un antibiotique à large spectre (TERRAMYCINE I.M.).

D. - Niveaux de vigilance chez le Lapin.

Les principaux éléments constitutifs du comportement de la Lapine normale habituée à son milieu (Fig.17) ont été abondamment décrits par FAURE (1954, 1956 a et b, 1957, 1962, 1965 a et b, 1968 a), VINCENT (1964).

Nous les rappellerons ici brièvement.

1. L'éveil : durant lequel l'activité corticale de base est rapide, supérieure à 20 c/s et de bas voltage (inférieur à50 µvolts), (VINCENT, 1964). Au niveau de l'hippocampe et du septum, on enregistre un rythme thêta régulier à 4-6 c/s décrit par GREEN et ARDUINI (1954).

Au point de vue du comportement, nous distinguerons l'éveil dit "comportemental", le plus souvent dominé par une activité exploratrice avec humage, flairage des parois de la cage, du stade dit d'éveil "simple" au cours duquel l'animal reste demi-assis, les pattes avant tendues.

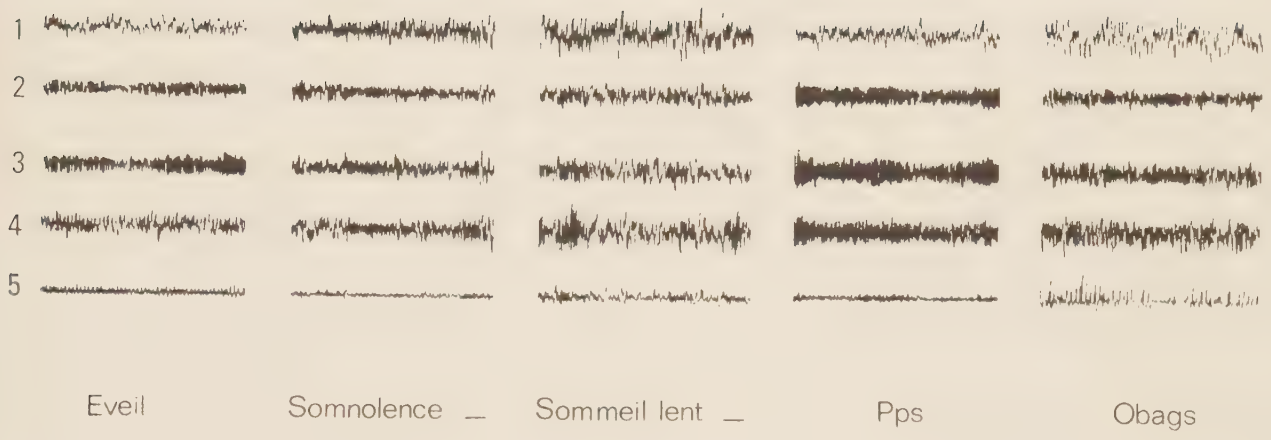



Figure 17.

Aspect polygraphique des différents niveaux de vigilance chez le Lapin.

1. Bulbe Olfactif
2. Cortex
3. Septum
4. Hippocampe
5. Mâchoire

2. Comportement particulier "olfacto-bucco-ano-génito-sexuel (OBAGS).

Cet ensemble structuré décrit par FAURE,(1956 b, 1957, 1965 a et b, 1968 a) réunit les conduites de flairage, léchage, fouille périnéale ingestion de coecotrophes, fécalomes mous enrobés de mucus, riches en acides aminés et complexes vitaminiques B, élaborés dans le coecum (FAURE et Coll. 1967). Ce type de comportement particulier à l'espèce et surtout à la femelle semble placé sous la dépendance de facteurs extrinsèques (parmi lesquels les facteurs d'environnement jouent un grand rôle) ou hormonaux (FAURE, 1954, 1956 a et B, 1957, 1965 a et B, 1968 a). Il fait souvent suite à la séquence sommeil lent-sommeil paradoxal (FAURE et BENSCH, 1962, FAURE, BENSCH et VINCENT 1962 a et b).

A ce comportement correspond une activité électrique hippocampique sinusoïdale à 7-8 c/s constituée de morpho-éléments d'allure stable et d'amplitude régulière (FAURE, 1956 a, 1957, 1965 a et b, 1968 a), (VINCENT,1964) tandis que l'activité (FAURE et Coll. 1962 a et b, FAURE et BENSCH, 1962, FAURE et Coll., 1967) du bulbe olfactif est ample et rythmique (FAURE et VINCENT, 1964).

3. Sommeil lent :

L'apparition du sommeil lent proprement dit est précédéed'un stade de "relaxation" ou "grand repos" au cours duquel le Lapin adopte une attitude en "sphinx", décubitus sterno-abdominal, pattes arrières repliées, pattes avant allongées, oreilles dressées, yeux plus ou moins clos (FAURE, 1965 a et b, 1968 a), (FAURE et Coll. 1962 b, FAURE et Coll., 1963), (VINCENT, 1964).

La relaxation s'accentuant, l'animal entre alors fréquemment en sommeil lent sans changer d'attitude. Le tracé électroencéphalographique qui présente tout d'abord

une activité mixte avec apparition d'ondes lentes s'enrichit en ondes lentes de haut voltage, l'activité bulbaire se désynchronise du rythme respiratoire.

L'activité électromyographique persiste, mais elle est atténuée. L'oculo-palpébrogramme reste linéaire.

4. Sommeil paradoxal.

L'installation d'une phase paradoxale suit invariablement une période plus ou moins longue de sommeil lent. Elle est caractérisée par un relâchement postural généralisé : chute de la tête et des oreilles, l'E.M.G. cervical s'aplatit(FAURE, 1962, FAURE et Coll., 1962 a, FAURE, 1965 a et b ,FAURE et Coll. 1966 a, VINCENT, 1964).

Lors du déroulement de cette phase apparaissent un ensemble de phénomènes paroxystiques tels que frémissement des vibrisses, secousses des extrêmités et de la queue, tressaillements... On enregistre alors des mouvements des globes oculaires groupés en bouffées.

Lors de ces phases paradoxales, les dérivations E.E.G. enregistrent un tracé régulier à 7-8 c/s alors que le tracé du bulbe olfactif témoigne d'une activité de très basse amplitude, parfois mêlée à un rytme à 7-8 c/s, désynchronisé d'avec la respiration (FAURE et VINCENT,1964).

## II. - CYCLE VEILLE-SOMMEIL CHEZ LA LAPINE INTACTE - ROLE DE LA CASTRATION ET DE DIFFERENTS STEROÏDES GONADIQUES.

Des observations de longue durée ont été réalisées chez des femelles âgées de 7 mois, enregistrées en permanence sous régime lumineux programmé (14 heures d'éclairement fluorescent par nycthémère).

Ces Lapines ont d'abord été enregistrées intactes au cours d'une période d'observation témoin de 1 mois, puis après ovariectomie bilatérale. Les enregistrements reprirent 2 mois après la castration et furent poursuivis durant 40 jours sans aucune administration hormonale.

Puis, au cours d'une période de 20 jours, les animaux reçurent une injection quotidienne de 0,1 mg de benzoate d'oestradiol (BENZOGYNOESTRYL) administré en solution huileuse par voie sous-cutanée.

Six jours après l'arrêt des injections d'oestrogène, et durant une période de 29 jours, les Lapines reçurent une injection quotidienne de 2 mg de progestérone (LUTOGYL) en solution huileuse.

Enfin, après une période de repos de 3 jours, elles furent traitées par une association oestrogène-progestérone (0,1 mg de benzoate d'oestradiol, 2 mg de progestérone).

A. - Rythme circadien veille-sommeil de la Lapine intacte.

Dans l'analyse des résultats, l'OBAGS isolé a été distingué de l'OBAGS survenant moins de 3 minutes après la fin d'une phase paradoxale, activité pouvant alors s'intégrer dans l'ensemble comportemental structuré de la post-réaction électro-encéphalographique (P.R.E.E.G.) de SAWYER et KAWAKAMI (1959) et dont la signification physiologique est alors différente de l'OBAGS isolé (FAURE, 1968 a).

La Lapine habituée à son milieu (FAURE et Coll. 1967) présente un type de comportement veille-sommeil qui se caractérise essentiellement par une vigilance nocturne et une prépondérance diurne des deux types de sommeil (tableau VIII).

| | TEMOIN | | CASTREE | | CASTREE + oestrogène | | CASTREE + progesterone | | CASTREE + oestrogene + progesterone | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $5^h$ - $19^h$ | $19^h$ - $5^h$ | $5^h$ $19^h$ | $19^h$ - $5^h$ | $5^h$ - $19^h$ | $19^h$ - $5^h$ | $5^h$ - $19^h$ | $19^h$ - $5^h$ | $5^h$ $19^h$ | $19^h$ $5^h$ |
| OBAGS après SP | 5,3 ± 3,2 | 4,4 ± 3,2 | 4,9 ± 2,3 | 5 ± 2,6 | 4 ± 1,8 | 4,9 ± 3,4 | 5,7 ± 2,6 | 5,5 ± 2,4 | 3,9 ± 2,3 | 5,4 ± 2,5 |
| OBAGS isolé | 22,5 ± 4,4 | 43,8 ± 9,3 | 24,5 ± 5,1 | 36,8 ± 5,7 * | 19,5 ± 5,5 ** | 37,9 ± 10,7 | 27 ± 7,4 | 46,9 ± 5,5 ** | 21 ± 4,4 ** | 40,5 ± 6,6 |
| EVEIL comp | 7,9 ± 4 | 8,5 ± 4,4 | 9,4 ± 2 | 10,2 ± 3,3 | 10,1 ± 4,9 | 11,2 ± 8,3 | 5,9 ± 2,5 ** | 4,9 ± 1,5 ** | 6,2 ± 2,7 ** | 5,4 ± 2,4 ** |
| EVEIL simple | 10,6 ± 4,8 | 11,9 ± 9 | 9,5 ± 3,3 | 11,7 ± 4,2 | 13,3 ± 3,4 ** | 12,7 ± 5,7 | 8,1 ± 1,8 | 7,2 ± 2,2 ** | 11,5 ± 3,2 ** | 9,1 ± 4,6 |
| S L | 46,9 ± 4,2 | 29,6 ± 8,1 | 45,3 ± 4,4 | 34,3 ± 5 * | 47,9 ± 2,7 | 31,6 ± 2 | 47,3 ± 4,5 | 33,8 ± 3,7 | 52,3 ± 4,5 ** | 37,6 ± 5,5 ** |
| S P | 6,8 ± 1,5 | 1,8 ± 0,7 | 6,4 ± 1,1 | 2 ± 0,6 | 5,2 ± 0,7 ** | 1,7 ± 0,6 | 5,5 ± 1 ** | 1,7 ± 0,6 | 5,1 ± 1,4 ** | 2 ± 0,8 |

Tableau VIII

Répartition des différents comportements chez la Lapine intacte, castrée, puis traitée par le benzoate d'oestradiol, par la progestérone, puis par une association benzoate d'oestradiol-progestérone.

* Significativement différent des valeurs témoins

** Significativement différent des valeurs concernant la Lapine castrée.

Dans ces conditions, le comportement olfacto-génito-sexuel occupe une place prépondérante parmi les activités de l'animal éveillé : 43,8% ± 9,3 la nuit, 22,5 ± 4,4 le jour.

B. - L'ovariectomie bilatérale.

Elle entraîne des modifications de l'alternance veille-sommeil portant exclusivement sur la période d'obscurité : diminution significative du temps d'OBAGS et augmentation significative de celui de sommeil lent.

C. - Le traitement au benzoate d'oestradiol.

Il provoque, pendant l'éclairement, un accroissement de l'éveil simple (13,3 ± 3,4 contre 9,5 ± 3,3 chez la Lapine castrée) et une réduction du pourcentage de sommeil paradoxal. Le pourcentage d'OBAGS isolé est également réduit.

D. - Le traitement du castrat par la progestérone.

Il provoque, par rapport au comportement de la femelle castrée, une réduction de l'éveil comportemental durant tout le nycthémère, et de l'éveil simple durant la nuit. Le sommeil paradoxal diurne est également abaissé.

E. - L'association oestrogène-progestérone.

Elle provoque chez la Lapine castrée une augmentation du sommeil lent diurne et nocturne, alors que le taux de sommeil paradoxal diminue.

Cette étude comporte deux aspects :

1. Tout d'abord une étude systématique de la fonction veille-sommeil entreprise après stimulation vaginale efficace (inductrice d'ovulation) et stimulation vaginale inefficace (n'ayant pas induit l'ovulation).

2. Une étude de même nature conduite chez des animaux hypophysectomisés-ovariectomisés après stimulation vaginale, puis après injection d'hormones gonadotropes.

Cette étude fut entreprise sur 21 Lapines implantées d'électrodes selon les modalités déjà décrites.

Un premier groupe de 16 d'entre-elles fut traité selon le protocole décrit par VINCENT et Coll. (1970) : après une séquence d'enregistrement test, chaque Lapine subit une stimulation vaginale pratiquée à l'aide d'un stimulateur électromécanique pendant une durée de 30 secondes.

Des enregistrements E.E.G. sont alors pris pendant une durée de 30 minutes après la stimulation et les pourcentages respectifs d'éveil, sommeil lent et sommeil paradoxal sont calculés.

Deux jours plus tard, une laparotomie exploratrice permet de s'assurer si la stimulation vaginale a été suivie (O) ou non (P) d'ovulation.

Un second groupe constitué de 5 Lapines ovariectomisées et hypophysectomisées par voie para-pharingée selon la technique de RENNIE et Coll. (1964) a été soumis au même protocole. De plus, le lendemain de la stimulation vaginale, une seconde séance d'enregistrement a été réalisée au cours de laquelle les Lapines ont reçu une injection intra-veineuse des hormones gonadotropes :

(FSH) 50/ug de FSH - M 2

(activité biologique : 8,18 - NIH - FSH - S 3/mg)

(LH) 50/ug de LH - M 3

(activité biologique : 2,55 - NIH - LH - S 1/mg)

(LH + FSH) 50/ug de LH - M 3 + 5 /ug FSH - M 2

Les préparations hormonales LH - M 3 et FSH - M 2 ont été fournies gracieusement par le Laboratoire des Hormones Polypeptidiques (GIF-sur-YVETTE).Nous tenons à remercier le Professeur JUTISZ pour le don de ce matériel.

A. - Stimulation vaginale et niveaux de vigilance chez l'animal intact.

Le tableau IX permet de comparer les états de veille, sommeil lent et sommeil paradoxal chez les animaux ayant ovulé,et chez ceux n'ayant pas ovulé en réponse à la stimulation vaginale (SV) ainsi que chez un groupe de Lapines témoins n'ayant pas été stimulées. Les résultats montrent que les pourcentages respectifs de chaque état ne diffèrent pas,selon que l'animal a ovulé (O) ou n'a pas ovulé (P) en réponse à la stimulation. Par contre, chez les animaux des deux groupes, le pourcentage de sommeil lent est significativement plus élevé que chez les témoins n'ayant pas été stimulés. Il est à remarquér que la répartition des phases d'éveil et de sommeil lent est trés différente dans les groupes O et P, (Fig. 18). Chez les animaux n'ayant pas ovulé, la

| | Témoins | O | P |
|---|---|---|---|
| EV | 71,03 | 49,90 | 49,33 |
| SL | 26,94 | 45,33 | 46,63 |
| SP | 2,04 | 3,14 | 3,92 |

Tableau IX

Répartition des niveaux de vigilance après stimulation vaginale et chez des Lapines témoins non stimulées.

O : ovulation
P : pas d'ovulation

Les pourcentages d'EV, SL, SP ont été calculés sur une période de 30 minutes après la SV.
Les pourcentages témoins ont été calculés sur la durée d'éclairement (14 h) d'un nycthémère.

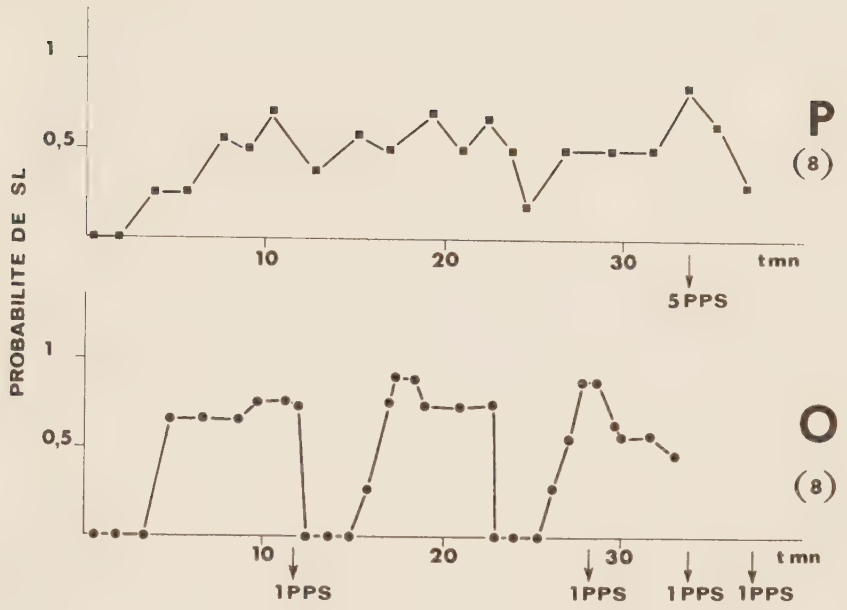



Figure 18.

Répartition, en probabilité, des phases de SL après stimulation vaginale chez 16 animaux, selon que la stimulation a induit (O) ou non (P) l'ovulation.

répartition des phases de sommeil lent apparaît tout à fait aléatoire alors que chez ceux ayant ovulé, on constate une grande probabilité d'apparition de sommeil lent entre la 4ème et la 12ème minute, entre la 15ème et la 22ème minute, entre la 25ème et la 30ème minute.

B. - Chez les animaux ovariectomisés-hypophysectomisés :

Les résultats concernant les pourcentages des 3 états de vigilance après stimulation vaginale ainsi qu'après différentes injections hormonales pratiquées sur des animaux ovariectomisés-hypophysectomisés figurent dans le tableau X. Les valeurs établies concernent la période de 30 minutes suivant la SV ou l'injection, période limite pendant laquelle les modifications d'EV, SL ou SP qui surviennent peuvent être méthodologiquement imputables à la manoeuvre expérimentale.

Il est à remarquer que la SV, l'injection de LH et celle de FSH induisent chez l'animal castré-hypophysectomisé un accroissement du taux d'éveil ainsi qu'une réduction concomitante de celui de SL par rapport aux témoins hypophysectomisés-castrés n'ayant subi aucune manipulation.

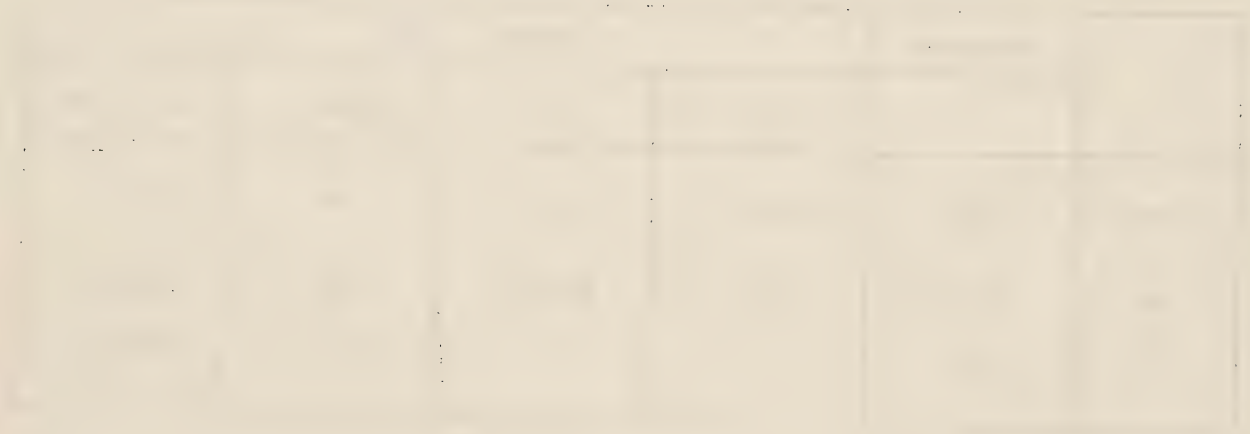
Toutefois, ces différences ne sont pas significatives ; elles s'expliquent aisément par l'intervention de l'expérimentateur. Par contre, nous avons pu constater une augmentation significative des taux de SL et SP après injection d'une solution contenant à la fois FSH et LH, ainsi qu'une importante diminution de l'éveil.

| % | Témoins | HYPOX - OVX | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | SV | LH | FSH | LH + FSH |
| EV | 64,92 | 79,17 | 72,90 | 80 | 24,43 |
| SL | 31,51 | 20,89 | 27,10 | 20 | 65,00 |
| SP | 3,55 | 0 | 0 | 0 | 10,17 |

Tableau X

Pourcentages des différents niveaux de vigilance chez des animaux hypophysectomisés et ovariectomisés avant et après différents traitements.

Les valeurs témoins sont établies sur une durée de 14 heures d'éclairement.



## IV. - DISCUSSION.

L'ovulation, chez la Lapine, constitue ordinairement la réponse réflexe à une stimulation coïtale mais elle peut-être également induite par stimulation mécanique du vagin. La cinétique des libérations d'hormones gonadotropes après accouplement a fait l'objet d'études récentes qui ont permis de mettre en évidence une libération de LH au cours des 4 heures consécutives au coït (Fig. 19), (SCARAMUZZI et Coll., 1972, DUFY-BARBE et Coll., 1972) ; durant la même période, la FSH sérique est peu mais non significativement accrue (Fig. 20), (DUFY-BARBE et Coll. 1972). De plus, nous n'avons pas décelé d'accroissement sensible du taux circulant de LH dans les cas où coït ou stimulation vaginale n'ont pas été suivis d'ovulation.

L'examen comparatif des pourcentages d'éveil, sommeil lent et sommeil paradoxal au cours des 30 minutes après stimulation vaginale efficace et inefficace a montré que le sommeil paradoxal n'est pas nécessaire à l'ovulation (DUFY et Coll., 1973) ; par contre, il est intéressant de noter que, chez l'ovariectomisé-hypophysectomisé, ni LH, ni FSH seules ne déclenchent de sommeil paradoxal alors que la combinaison des deux hormones permet d'induire de nombreuses phases paradoxales dans la demi-heure qui suit l'injection.

Nos résultats vont dans le sens de ceux de SPIES et Coll. (1970) qui ont montré qu'une injection de LH seule ne pouvait déclencher du sommeil paradoxal chez la Lapine ovariectomisée-hypophysectomisée, alors qu'une injection de la même hormone se révélait efficace chez la Lapine intacte. Dans ce dernier cas, en effet,

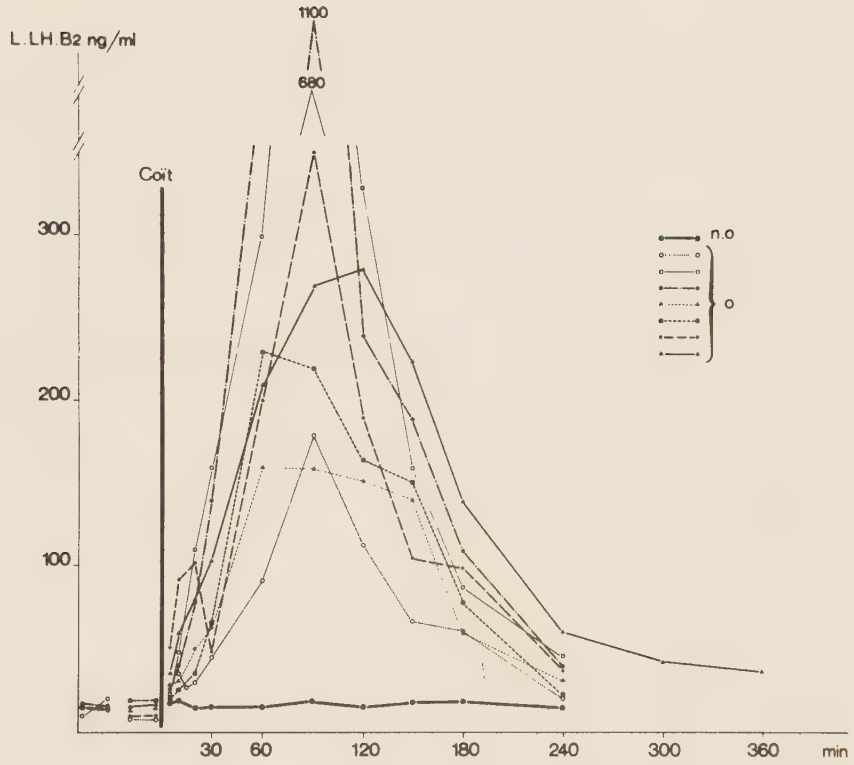



Figure 19.

Evolution du taux sérique de LH, chez 8 Lapines, après accouplement efficace (O) et inefficace (N O).

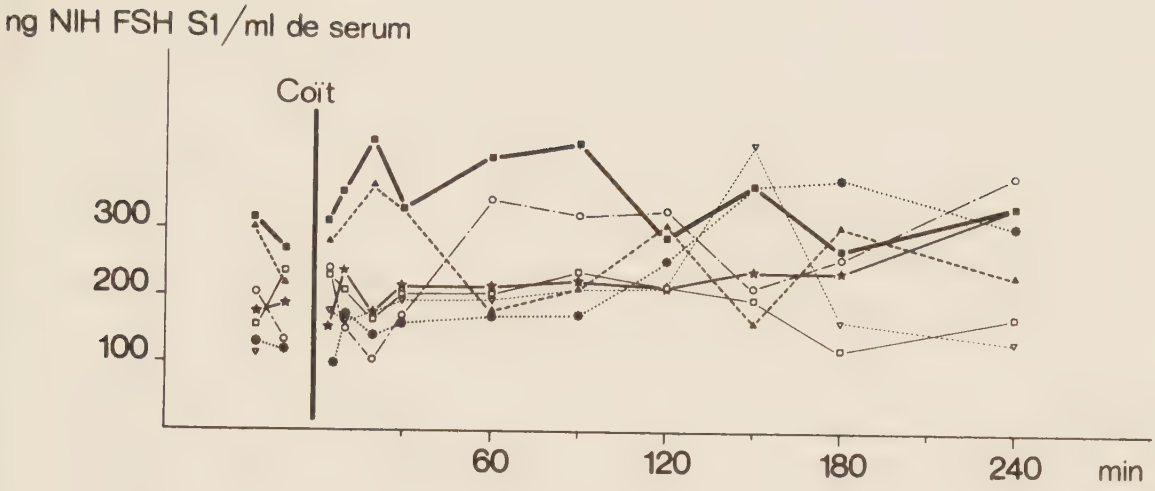



Figure 20.

Modifications correspondantes du taux sérique de FSH chez les mêmes Lapines après accouplement.

la combinaison de la LH exogène à la FSH endogène présente au moment de l'injection, permet d'induire un comportement de sommeil autorisant l'apparition de phases paradoxales.

Toutefois, l'association des deux gonadotrophines FSH et LH chez l'ovariectomisée-hypophysectomisée ne permet pas de restaurer intégralement le type d'alternance veille-sommeil observé après stimulation vaginale chez l'animal intact : il est en effet probable que l'injection brutale par voie intra-veineuse ne peut reproduire les effets d'une libération hypophysaire continue ou semi-continue (DUFY, 1973).

Signalons que ces résultats sont en accord avec ceux rapportés au début de ce chapitre concernant l'accroissement du temps de sommeil lent après ovariectomie chez la Lapine ; nous avons pu montrer (DUFY-BARBE et Coll. 1972) que dans cette espèce, la gonadectomie s'accompagne, chez la femelle, d'une augmentation de la libération des hormones LH et surtout FSH (Fig. 21 et 22).La synergie de ces deux hormones facilite donc, dans ce cas, l'apparition du sommeil.

Le fait que la stimulation vaginale efficace soit suivie, chez l'animal intact, d'une séquence particulière des phases d'éveil-sommeil lent appelle quelques remarques ; si l'on admet, avec HILLIARD et Coll. (1967), que la libération hypophysaire de la LH ovulante s'effectue selon un mode biphasique (une première libération très discrète immédiatement après coït ou SV suscitant une libération de 20 $\alpha$ - OH- progestérone ovarienne qui déclencherait à son tour une libération massive de LH), on peut admettre que cette configuration particulière des niveaux de vigilance résulte d'un effet "feed-back" exercé sur le cerveau par ces libérations successives de LH combinées à la sécrétion trophique de FSH.

Cependant, il nous faut reconnaître que les

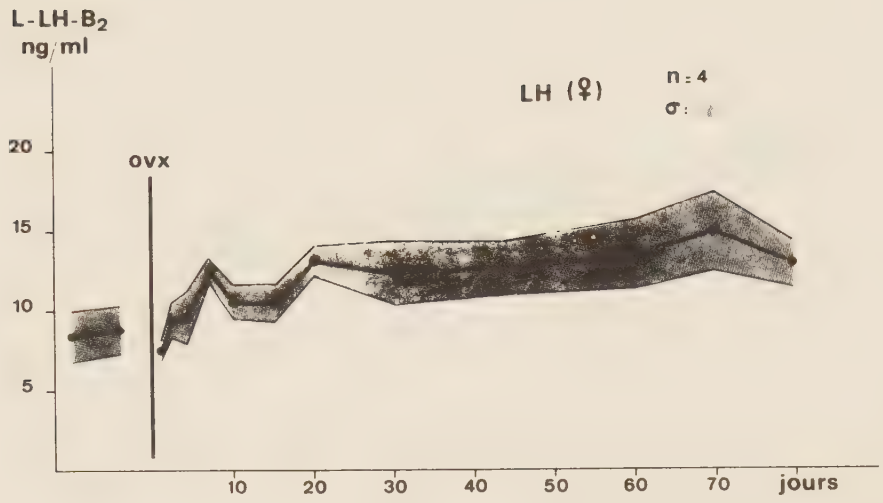



Figure 21.

Modifications du taux sérique de LH consécutives à la castration chez la Lapine.

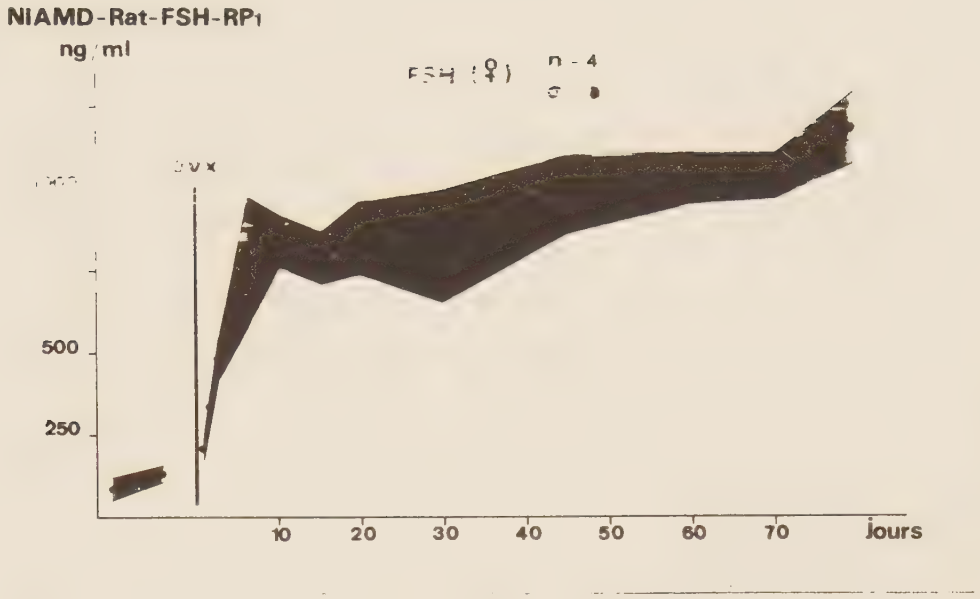



Figure 22.

Modifications de la FSH sérique après castration chez la Lapine.

prélèvements sanguins séquentiels effectués de 10 en 10 minutes après accouplement chez les Lapines ayant ovulé, ne nous a pas permis de confirmer ce mode particulier de libération de l'hormone lutéinisante. En effet, dans la plupart des cas, on assiste, au cours de la première demi-heure, à une augmentation trés importante et trés rapide de la LH sérique, augmentation conduisant à un pic vers la 90ème minute. C'est seulement chez deux de nos animaux que nous avons pu observer respectivement à la 10 ème et à la 20ème minute un premier pic de moindre importance.

Les résultats de cette étude montrent incontestablement que chez le Lapin, l'association FSH - LH permet d'évoquer le sommeil, sommeil lent et sommeil paradoxal.

Il semble bien s'agir là d'une rétro-action exercée sur le cerveau par les hormones libérées après SV ou accouplement, et non d'un phénomène spécifique à l'origine même des activations nerveuses responsables de ces libérations comme on l'avait cru tout d'abord.

Les résultats expérimentaux obtenus chez deux espèces animales, l'une à ovulation spontanée, le Rat, l'autre à ovulation réflexe, le Lapin, montrent l'existence d'un lien entre fonction hypnique et taux circulant des différentes hormones ovariennes et hypophysaires.

Toutefois, il est à remarquer que la fonction veille-sommeil ne constitue qu'un des nombreux aspects du comportement général qui paraissent modifiés par les hormones. Dans ce domaine, les effets de celles-ci sont multiples et il est difficile d'en faire une étude exhaustive. Les principales approches expérimentales systématiques réalisées jusqu'ici concernent essentiellement

# DISCUSSION GENERALE

Les résultats expérimentaux obtenus chez deux espèces animales, l'une à ovulation spontanée, le Rat, l'autre à ovulation réflexe, le Lapin, montrent l'existence d'un lien entre fonction hypnique et taux circulants des différentes hormones ovariennes et hypophysaires.

Toutefois, il est à remarquer que la fonction veille-sommeil ne constitue qu'un des nombreux aspects du comportement général qui paraissent modifiés par les hormones. Dans ce domaine, les effets de celles-ci sont multiples et il est difficile d'en faire une étude exhaustive. Les principales approches expérimentales systématiques réalisées jusqu'ici concernent essentiellement

a) Effets des stéroïdes.

Au cours du cycle oestrien chez la Ratte, le taux circulant d'oestrogènes est maximum le jour du pro-oestrus et au début de la nuit de l'ovulation. Or, c'est précisément au cours de cette période que nous avons constaté un minimum de sommeil, SL et surtout SP, et des périodes d'éveil trés allongées.

Il apparaît logique de rapprocher les deux évènements si l'on considère que l'administration d'oestradiol à des femelles castrées induit également une augmentation de l'éveil et une diminution du sommeil intéressant davantage le SP que SL. Il est à noter qu'à la même période, les effets hypnogènes de l'association LH et FSH sont mis en échec par cet effet éveillant dû aux oestrogènes.

La progestérone, administrée à des Rattes castrées, favorise le rebond en sommeil paradoxal après la privation entraînée par les oestrogènes. Elle augmente également le taux de SL, ainsi que l'ont confirmé des observations effectuées sur les Rattes gestantes et après injection de ce stéroïde à des Rattes castrées (NAVRATIL, 1967). Il est donc vraisemblable que cette hormone est liée à la récupération constatée au cours du nycthémère suivant l'ovulation chez les femelles cyclées.

Chez la Lapine, les stéroïdes sexuels sur la fonction de vigilance ont une action comparable : augmentation de l'éveil et diminution de sommeil paradoxal sous l'effet d'oestrogène, réduction de l'éveil sous l'influence de la progestérone.

b) Effet des gonadostimulines.

Chez la Lapine hypophysectomisée-castrée, l'injection des hormones LH et FSH combinées induit manifestement à la fois du SL et du SP dans la demi-heure qui

suit. Aussi, il est vraisemblable que l'abondance des phases de sommeil succédant à une stimulation vaginale chez la Lapine intacte ainsi que leur distribution particulière, résultent de rétro-actions exercées, sur le cerveau, par les hormones hypophysaires libérées en réponse au stimulus.

Ces relations sont la règle générale au cours de situations physiologiques diverses (cycle oestrien, gestation), et peuvent être aisément reproduites par des injections hormonales. Cependant, elle ne sont pas nécessaires, chacun des deux phénomènes, fonction veille-sommeil et libération hormonales pouvant se dérouler indépendemment de l'autre : il est évident que ni la castration ni l'hypophysectomie par exemple, n'entraînent une disparition du sommeil.

Inversement, une étude actuellement en cours au laboratoire a montré que la suppression sub-totale du sommeil entraînée par le traitement de Lapins à la para-chlorophényl-alanine (PCPA), un inhibiteur de la sérotonine cérébrale, s'accompagne d'une forte inhibition du comportement sexuel et d'un blocage de l'ovulation. Les deux effets sont dissociables : il a été possible de lever le blocage de la fonction sexuelle par traitement oestrogénique et exposition à un éclairement fluorescent. Les Lapines ainsi traitées ovulent alors qu'elles sont devenues tout à fait insomniaques (RODRIGUEZ et Coll., 1973). Par ailleurs, des stimulations nociceptives pratiquées dans la première demi-heure suivant le coït n'empêchant pas le déroulement du programme nerveux conduisant à l'ovulation.

La localisation des structures, ainsi que la nature des mécanismes impliqués dans ces phénomènes, restent difficiles à préciser. On doit à FAURE (1965 a et b, 1968 a) une intéressante tentative d'identification du support anatomo-fonctionnel responsable de ces effets

chez le Lapin : cet auteur obtient tout ou partie de la séquence comportementale de la PREEG soot en stimulant, soit en détruisant, différents points d'un vaste circuit "rhombencéphalo-mésencéphalo-hypothalamo-préoptico-septo-habenulo-mésencéphalo-rhombencéphalique". Les effets obtenus à partir d'injections intra-cérébrales de micro-doses hormonales (FAURE et Coll. 1964), de micro-implants hormonaux (FAURE et Coll. 1965, 1966 a, b, c), l'amenèrent à penser que les hormones exercent un effet non spécifique au niveau des centres nerveux, mais qu'elles peuvent également agir préférentiellement sur certaines zones du circuit impliquées dans les comportements.

Cette influence des hormones sur le sommeil pourrait s'exercer par l'intermédiaire d'une action sur des récepteurs hypothalamiques spécifiques. Il est vraisemblable que c'est à l'échelon neuro-chimique et moléculaire qu'il faut rechercher l'origine même de ces relations. En effet, les travaux de JOUVET (1971), ont mis en évidence l'importance du rôle des médiateurs mono-aminergiques dans les mécanismes du sommeil, sérotonine dans le sommeil lent, catécholamines, dont au premier chef la noradrénaline, dans le sommeil paradoxal.

Or, des travaux récents ont prouvé que les hormones, et en particulier les hormones sexuelles, modifiaient la teneur et la répartition des monoamines cérébrales.

Ainsi, LICHTENSTEIGER et Coll., (1969), ont montré que, chez le Rat, la distribution de la fluorescence dans les neurones catécholaminergiques du tuber variait en fonction du cycle ; FUXE et Coll. (1972) constatent également des modifications du taux de renouvellement des amines dans les neurones tubéro-infundibulaires dopaminergiques. Dans ces neurones, le taux de renouvellement de la dopamine est bas au prooestrus et au début de l'oestrus. Le caractère périodique de ces modifications

est aboli par la castration (LICHTENSTEIGER et Coll., 1969, FUXE et Coll. 1972), par l'éclairement continu ou la stérilisation androgénique (FUXE et Coll.)

ANTON-TAY et Coll. notent une augmentation du taux de renouvellement de la noradrénaline tritiée dans le cerveau du Rat 20 jours après castration.

Ces modifications sont à rapprocher des variations du taux circulant des stéroïdes ; JANOWSKI et DAVIS (1970) ont en effet montré que l'oestradiol inhibait la libération de noradrénaline induite par stimulation électrique de corps cellulaires chez le Rat et les expériences de DONOSO et CUKIER (1969) ont prouvé que l'oestradiol diminuait le contenu en noradrénaline de l'hypothalamus du Rat femelle.

Cet effet inhibiteur de l'oestradiol sur le contenu hypothalamique en noradrénaline est peut-être la cause de la diminution du SP au cours de la nuit de l'ovulation ainsi qu'après injection d'oestrogène. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'observations équivalentes concernant les effets de la progestérone sur le taux des monoamines cérébrales. Signalons toutefois que WHALEN et LUTTGE (1971) ont observé une rétention préférentielle de ce stéroïde dans le mésencéphale et la formation réticulée mésencéphalique, fait qui pourrait être rapproché de l'action hypnogène de cette substance (KOMISARUK et Coll., 1967).

Par contre, les gonado-stimulines hypophysaires agiraient également sur le métabolisme des neurotransmetteurs cérébraux : BISCARDI et NALLAR (1972) rapportent une diminution du contenu hypothalamique en dopamine et noradrénaline après hypophysectomie. Le traitement des animaux par une association LH et FSH augmente le taux de renouvellement de la noradrénaline cérébrale (ANTON-TAY et Coll., 1969). Ce fait permet d'expliquer la possibilité d'induire du sommeil et

surtout l'apparition de phases paradoxales, après injection combinée de LH et FSH chez des Lapins femelles hypophysectomisées castrées.

# CONCLUSION

1. - Chez le Rat, ovulateur cyclique, le sommeil lent et le sommeil paradoxal sont diminués au cours du nycthémère de l'ovulation et plus particulièrement dans la nuit du prooestrus à l'oestrus. C'est le sommeil paradoxal qui est le plus fortement réduit. Cette privation physiologique est suivie d'une récupération au cours des deux nycthémères suivants (oestrus et metoestrus).

La castration abolit cette répartition oestrienne des états de vigilance. L'administration de benzoate d'oestradiol à des femelles castrées conduit progressivement à une diminution du SL et surtout du SP portant essentiellement sur les valeurs de nuit.

Cette privation nocturne est suivie d'une récupération partielle en SP mais pas en SL au cours de la phase de jour.

La progestérone, administrée après le benzoate d'oestradiol à des Rattes castrées, permet un retour plus rapide du SP nocturne à des valeurs normales.

2. - Chez un ovulateur réflexe, le Lapin, la stimulation vaginale est suivie d'une augmentation significative des taux de SL et SP. Si la stimulation induit l'ovulation, elle s'accompagne d'une succession particulière de phases d'éveil et de sommeil. Chez la Lapine hypophysectomisée castrée, l'association FSH + LH induit une baisse trés nette de la vigilance et une importante augmentation des taux de SL et SP.

D'autre part, il a été établi que les stéroïdes gonadiques femelles modifient la vigilance chez la Lapine.

3. - Ces modifications de la fonction veille-sommeil et les variations des taux d'hormones qu'elles accompagnent ne sont pas dans un rapport nécessaire de dépendance.

4. - Elles sont dissociables ainsi qu'en atteste la possibilité de lever le blocage de l'ovulation entraîné par traitement de Lapines à la PCPA, sans que la fonction veille-sommeil soit rétablie dans sa normalité.

5. - Ces modifications de la fonction veille-sommeil sont dues à des rétro-actions exercées par les hormones sur les mécanismes impliqués dans le contrôle des différents états de vigilance.

Il est vraisemblable que les modifications du métabolisme des monoamines, qui paraissent accompagner l'action des hormones, et, qui interviennent dans le contrôle des différents niveaux de vigilance, ne sont pas étrangères aux phénomènes que nous avons observés.

6. - Cette étude des deux modèles animaux femelles permet de comprendre que les excès et les déficits d'hormones stéroïdes gonadiques femelles et d'hormones gonadotropes puissent s'accompagner chez la Femme de perturbations des niveaux de vigilance et de troubles de la régulation veille-sommeil, mais elle oblige à être réservé sur l'existence d'une dépendance étroite, nécessaire et inéluctable, de la fonction veille-sommeil vis-à-vis des hormones sexuelles femelles et des hormones gonadotropes.

# BIBLIOGRAPHIE

1. - ALLOITEAU, J.J., (1954). - Effets de doses minimes de progestérone sur l'oestrus permanent consécutif à des lésions hypothalamiques chez la Ratte.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 148, 223-226.

2. - ANTON-TAY, F., PELHAM, R.W. et WURTMAN, R.J., (1969).- Increased turn-over of $^{3}$H- norepinephrine in rat brain following castration or treatment with ovine follicle -stimulating hormone.
Endocrinology, 84, 1489-1492.

3. - BAIRD, D.T. et GUEVARA, A. ,(1969). - Concentration of un conjucated estrone and estradiol in peripheral plasma in non pregnant wom n throughout the menstrual cycle,castrate and post-menopausal women and in men.
J. Clin. Endocr., 29, 149-156.

4. - BARBE. L., VINCENT, J.D., BENSCH, Cl., DUFY, B.,et FAURE, J.M.A. (1969). - Sommeil-veille chez le Rat blanc femelle pendant les cycles circadien et oestrien.
J. Physiol. (Paris), 61, 84.

5. - BARRACLOUGH, C.A. et GORSKI, R., (1961). - Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen induced sterility in the female Rat.
Endocrinology, 68, 68-79.

6. - BEATTY, W.W., et BEATTY, P.A., (1970). - Effects of neo-natal testosterone on the acquisition of an active avoidance response in genotypically female rats.
Psychom. Sci., 19, 315-316.

7. - BELL, D.D. et ZUCKER, (1971). - Sex differences in body weight and eating : organization by gonadal hormones in the Rat.
Physiol. Behav., 5, 939-944.

8. - BEN, M., DIXON, R.C., et ADAMSON, R.H., (1969). - Anesthesia in the Rat.
Fed. Proc., 28, 1522-1527.

9. - BENEDEK, T., (1952). - in "Psychosexual factors in women".
Ronald Press Edts, New-York.

10.- BENSON, B., MAATTHEWS, M.J. et RODIN, A.E., (1972).- Studies on a non melatonin pineal anti-gonadotropin
Acta Endocrinol. (Kb) , 69, 257-266.

11.- BERSON, S. et YALOW, R. , (1968). - Radioimmunoassay of ACTH in plasma.
J. Clin. Invest., 47, 2725-2751.

12. - BILLIARD, M. (1972). - Influence des hormones ovariennes et des gonadotrophines hypophysaires sur le sommeil chez la Femme.
Thèse de Mèdecine, Montpellier, 1 - 129.

13. - BISCARDI, A.M., et NALLAR, R., (1972). - Turnover of dopamine and norepine-phrine in hypothalamus of normal and hypophysectomized Rats.
Pharm. Res. Com., 4, 311-320.

14. - BOYAR, R., FINKELSTEIN, J., ROFFWARG, H., KAPENS S, WEITZMAN, E. et HELLMAN L(1972, a). - Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty.
N. Engl. J. Med., 287, 582-586.

15. - BOYAR, R., PERLOW, M., HELLMAN, L., KAPEN, S. et WEITZMAN E(1972, b). - Twenty four hour pattern of luteinizing hormone secretion in normal men with sleep stage recording.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 35, 73-81.

16. - BRADSHAW, M. , et CRITCHLOW, V., (1966).- Pituitary concentration of luteinizing hormone in three types of "Constant estrous" Rats.
Endocrinology, 78, 1007-1014.

17. - BRANCHEY, M., et BRANCHEY, L., (1970). - Sleep and wakefulness in female Rats during pregnancy.
Physiol. Behav., 5, 365-368.

18. - BRANCHEY, M., BRANCHEY, L. et NADLER, R.D., (1971).- Effects of estrogen and progesterone on sleep patterns of female Rats.
Physiol. Behav., 6, 743-746.

19. - BROWMAN, L.G., (1937). - Light in its relation to activity and estrous rhythms in the albino Rats.
J. Exp. Zool., 75, 375-388.

20. - BROWN-GRANT, K., EXLEY, D. et NAFTOLIN, F., (1970).- Peripheral plasma oestradiol and luteinizing hormone concentrations during the oestrous cycle of the Rat.
J. Endocr., 48, 295-296.

21. - BULLOCK, D.W., (1970). - Induction of heat in ovariectomized guinea pigs by brief exposure to estrogen and progesterone.
Horm. Behav., 1, 137-143.

22. - BURGER, H.G., CATT, K.J. et BROWN, J.B., (1968). - Relationship between plasma luteinizing hormone and urinary estrogen secretion during the menstrual cycle.
J. Clin. Endocr., 28, 1508-1512.

23. - CAMPBELL , H.J., (1970). - The effect of steroid hormones on self stimulation, central and peripheral.
Steroidologia, 1, 8-24.

24. - CARGILLE, C.M., ROSS, G.T. et YOSHIMI, T., (1969).- Daily variations in plasma follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and progesterone in the normal menstrual cycle.
J. Clin. Endocr., 29, 12-19.

25. - CASIMIRIUS, L.R., (1954). - Contribution à l'étude de certains états psycho-neuro-endocriniens (étude clinique, expérimentale, électroencéphalographique et hormonale).
Thèse de Mèdecine, Bordeaux, 1 - 157.

26. - CESSION, G., CESSION-FOSSION, A. et LIMET, B., (1966) Action de la progestérone sur trois agents endogènes à action hypertensive.
C.R. Soc. Biol., 159, 1864-1866.

27. - CHADER, G.J. et VILLEE, C.A., (1970). - Uptake of oestradiol by the Rabbit hypothalamus.
Biochem. J., 118, 93-97.

28. - COLVIN, G.B., WHITMOYER, D.I., LISK, R.D., WALTER, D.O. et SAWYER, C.H., (1968). - Changes in sleep-wakefulness in female Rats during circadian and estrous cycles. Brain Research, 7, 173-181.

29. - COLVIN, G.B., WHITMOYER, D.I. et SAWYER, C.H.(1969). Circadian sleep-wakefulness patterns in Rats after ovariectomy and treatment with estrogen. Exptl. Neurol., 25, 616-625.

30. - CONNER, R.L. et LEVINE, S., (1969). - Hormonal influences on agressive behavior in "Aggressive Behaviour". GARATTINI, E.B., Edts, Amsterdam, Excerpta Medica.

31. - CRITCHLOW, V., (1963). - in "Advances in Neuroendocrinology". NALBANDOV, A.V., Edts, Univ. Illinois Press, Urbana.

32. - DAANE, T.A. et PARLOW, A.F., (1971 a). -Serum FSH and LH in constant light induced persistent estrus : short term and long term studies. Endocrinology, 88, 964-968.

33. - DAANE, T.A. et PARLOW, A.F., (1971b).- Periovulatory patterns of Rat serum follicle stimulating hormone and luteinizing hormone during the normal estrous cycle : effects of pento-barbital. Endocrinology, 88, 653-663.

34. - DAVIDSON, J.M., RODGERS, C.H., SMITH, E.R. et BLOCH, G.J. (1968 a).- Stimulation of female sex behavior in adrenalectomized Rats with estrogen alone. Endocrinology, 82, 193-195.

35. - DAVIDSON, J.M., SMITH, E.R., RODGERS, C.H. et BLOCH, G.J. (1968 b).- Relative thresholds of Behavioral and somatic responses to estrogen. Physiol. Behav., 3, 227-229.

36. - DONOSO, A.O. et CUKIER, J.O., (1969). - Oestrogen as depressor of noradrenaline concentration in the anterior hypothalamus.
Nature, 218, 969-970.

37. - DUFY, B., (1973). - Activité unitaire des neurones de l'hypothalamus concernés par la régulation gonadotrope.
Thèse de Sciences, Paris, 1 - 186.

38. - DUFY, B., VINCENT, J.D., DUFY-BARBE, L. et FAURE, J.M.A., (1973). - Effects of vaginal stimulation and pituitary hormones on sleep patterns in the female Rabbit.
Endocrinology, 92, (4), 1293-1295.

39. - DUFY-BARBE, L., DUFY, B., FAURE, J.M.A., et FRANCHIMONT, P., (1972). - Effets de la castration sur les taux sériques de FSH et LH chez le Lapin.
C.R. Soc. Biol., 166, (12), 1649-1654.

40. - DUFY-BARBE, L., HENDRICK, J.C., FRANCHIMONT, P. et FAURE, J.M.A., (1972). - Dosage radioimmunologique par immunoadsorbant des gonadotrophines FSH et LH de Lapin ; applications physiologiques.
Ann. Endocrinol., 33, (5), 481-491.

41. - EDWARDS, D.A., WHALEN, R.E. et NADLER, R.D. (1968).- Induction of estrus : estrogen-progesterone interactions.
Physiol. and Behavior, 3, 29-33.

42. - EISENFELD, A.J. et AXELROD, J., (1966). - Effect of steroid hormones, ovariectomy, estrogen pretreatment sex and immaturity on the distribution of $^{3}$H-estradiol.
Endocrinology, 79, 38-42.

43. - EVERETT, J.W., et SAWYER, C.H., (1950). - A 24 hour periodicity in the "LH - Release Apparatus" of female Rats, disclosed by barbiturate sedation.
Endocrinology, 47, 198-218.

44. - EVERETT, J.W., (1961). - The Mammalian female reproductive cycle and its controlling mechanisms ; in : Young ;"Sex and internal secretions", 3 rd ed.,vol.1, 497-555, Williams et Wilkins ed., Baltimore).

45. - FAIMAN, C. et RYAN, R.J., (1967). - Serum follicle stimulating hormone and luteinizing hormone concentrations during the menstrual cycle as determined by radioimmunoassays.
J. Clin. Endocr., Octob.27, 1711-1716.

46. - FAURE, J., (1954). - Variations du comportement et de l'activité bioélectrique du cerveau en rapport avec des évènements physiologiques du système endocrinien.
Rev. Neurol., 90, 338-341.

47. - FAURE, J.M.A. et LOISEAU, P. (1954). - Action de substances hormonales sur l'activité électrique du cerveau, la respiration, le cycle d'excitabilité et le comportement de la Lapine.
Rev. Neurol., 91, 460-468.

48. - FAURE, J.M.A., BOUSSEMART, E. et MORIN , G. (1954).- Etude bioélectrique et hormonale des dérèglements psycho-neuro-endocriniens.
Rev Neurol., 90, 334-337.

49. - FAURE, J., MAGENDIE, J., BOUSSEMART, E. et MASQUELIER, J., (1954). - Contribution à la pathologie psycho-neuro-endocrinienne (E.E.G., Hormones et comportement). in "Congrés des Aliénistes et Neurologistes de langue française", LIEGE, Belgique, juillet 1954 ; MASSON, Edt., 297-305.

50. - FAURE, J.M.A., et MAGENDIE, J., (1955). - L'apport de l'électroencéphalogramme dans l'étude des états neuro-endocriniens en gynécologie.
Gyn. et Obstétrique, 54, 245-260.

51. - FAURE, J.M.A., (1956, a). - Modifications de l'activité bioélectrique du rhinencéphale et modifications du comportement sous l'influence des gonadostimulines hypophysaires chez la Lapine.
Rev. Neurol., 95, 490-497.

52. - FAURE, J.M.A., (1956, b). - Rôle du noyau amygdalien et de la corne d'Ammon de la Lapine dans l'élaboration d'un comportement olfacto-génito-sexuel.
C.R. Soc. Biol., 150, 2212-2213.

53. - FAURE, J.M.A., LOISEAU, P. (1956). - Electroencéphalogramme et troubles menstruels.
Rev. Neurol., 95, 525-530.

54. - FAURE, J.M.A., MAGENDIE, J., BOUSSEMART, E. et MASQUELIER, J., (1956). - Confrontation de l'E.E.G. et de modifications hormonales chez la Femme.
Rev. Neurol., 94, 168-176.

55. - FAURE, J.M.A., (1957). - Mémoire sur la participation du rhinencéphale à la régulation hormonale.
Rev. Path. Gen. Physiol. Clin., 690, 1029-1053 ; 691, 1263-1283 ; 692, 1445-1463.

56. - FAURE, J.M.A., (1958). - Analyse critique de l'exploration neurophysiologique de l'animal libre et éveillé pour servir aux études endocrino-métaboliques.
Rev. Neurol., 99, 170-177.

57. - FAURE, J.M.A., (1959). - Etude expérimentale de l'influence des facteurs hormonaux et métaboliques sur l'activité électrique du cerveau.
Rev. Neurol., 100, 255-269.

58. - FAURE, J.M.A., GUERIN, A., LOISEAU, P., DUTERTRE, F., GOT, M. et FRESSY, G., (1959 a). - Considérations critiques sur l'E.E.G. des femmes atteintes de troubles gynécologiques.
Rev. Neurol., 100, 344-349.

59. - FAURE, J., LOISEAU, P., GOT, M., GUERIN, A., SMITH, P. et DUBOYS DES TERMES, (1959 b). - Les épilepsies cataméniales.
Rev. Neurol., 100, 349-351.

60. - FAURE, J.M.A., (1962). - La phase "paradoxale" du sommeil chez le Lapin (ses relations neuro-hormonales).
C.R. Soc. E.E.G. de langue française, décembre 1961.
Rev. Neurol., 106, 190-197.

61. - FAURE, J.M.A., BENSCH, Cl. et VINCENT, D., (1962 a) Rôle d'un système mésencéphalo-limbique dans la phase paradoxale du sommeil chez le Lapin.
C.R. Soc. Biol., 156, 70-74.

62. - FAURE, J.M.A., BENSCH, Cl. et VINCENT, J.D.,(1962 b) Au sujet des mécanismes responsables du comportement olfacto-bucco-ano-génito-sexuel du Lapin ; ses rapports avec le sommeil.
C.R. Soc. Biol., 156, 629-632.

63. - FAURE, J.M.A. et BENSCH, Cl., (1962). - Mésencéphale et post-réaction E.E.G. dans le comportement lié à la vie endocrino-génitale du Lapin.
C.R. Soc. E.E.G. de langue française, décembre 1961.
Rev. Neurol., 106, 197-201.

64. - FAURE, J.M.A., VINCENT, J.D., LE NOUENE, J. et GEISSMANN, F., (1963). - Sommeil lent et stade paradoxal chez le Lapin des deux sexes ; rôle du milieu.
C.R. Soc. Biol., 157, 799-803.

65. - FAURE, J.M.A. et VINCENT, J.D., (1964). - Bulbe olfactif chez le Lapin au cours de la veille et du sommeil.
C.R. Soc. Biol., 158, 515-519.

66. - FAURE, J.M.A., VINCENT, J.D. et BENSCH, Cl.,(1964). Effets comportementaux de solutions hormonales dans le tronc cérébral du Lapin libre et éveillé.
J. Physiol., (Paris), 56, 349-350.

67. - FAURE, J.M.A.,(1965 a). - Le sommeil "paradoxal" du Lapin dans ses aspects anatomo-fonctionnels et hormonaux.
Colloque international du CNRS, LYON, 9-11 septembre 1963, sur "Aspects anatomo-fonctionnels de la Physiologie du Sommeil".
Colloque n° 127, p 241-283, in ; Neurophysiologie des états de sommeil, 1965, Editions du C.N.R.S.

68. - FAURE, J.M.A., (1965 b). - Hormones in relation to sleep-wakefulness mechanisms. Proceedings of the second international congress of Endocrinology of London, 1964.
in : Excerpta Medica Foundation, series 83, Part I, Symposium 25, 1965, 606-611.

69. - FAURE, J.M.A., VINCENT, D. et BENSCH, Cl.,(1965). Micro-implants d'oestrogène dans l'hypothalamus tubéral prémamillaire, effets endocriniens et comportementaux.
J. Physiol (Paris), 57, 243-244.

70. - FAURE, J.M.A., VINCENT, J.D., et BENSCH, Cl.,(1966 a) Sommeil "paradoxal" et équilibre hormonal : interdépendances entre sommeil "paradoxal" et fonctions sexuelles.
Rev. Neurol. , 115, 443- 454.

71. - FAURE, J.M.A., VINCENT, J.D. et BENSCH, Cl.,(1966 b) Couple habénulo-épiphysaire et régulation hypothalamique de la fonction gonadotrope chez le Lapin femelle adulte.
C.R. Soc. Biol., 160, 1557-1560.

72. - FAURE, J.M.A., VINCENT, J.D. et BENSCH, Cl.,(1966 c) Micro-implants d'oestrogène dans l'habenula. Effets endocriniens et comportementaux.
J. Physiol. (Paris), 58, 518-519.

73. - FAURE, J.M.A., VINCENT, J.D. et BENSCH, Cl.,(1967)- Sur des relations observées entre sommeil, rythmes alimentaires et état hormonal.
Cahiers de Nutrition et de Diététique, I, 19-32.

74. - FAURE, J.M.A., VINCENT, J.D., BENSCH, Cl., FAVAREL-GARRIGUES, B. et DUFY, B., (1967). - Activités élémentaires dans l'hypothalamus au cours de l'ovulation chez la Lapine chronique.
J. Physiol., Paris, 59, 405-406.

75. - FAURE, J.M.A., (1968 a). - Etats de veille et de sommeil dans la régulation endocrinienne. - Séminaire de Neurophysiologie à la Fac. des Sciences de Paris, le 26 février 1966 ; in : Actualités Neurophysiologiques, MASSON, Paris, 8ème série, 251-292.

76. - FAURE, J.M.A., (1968 b). - Rôle du système nerveux central extra-hypothalamique dans la physiologie ovarienne.
Actualités endocrinologiques, Journées de la PITIE, 16 mai 1968, 20-32.

77. - FAURE, J.M...., VINCENT, J.D. et BENOCH, Cl.(1968). Interdépendances entre le niveau de vigilance et les fonctions gonadotropes chez le Lapin femelle. - (Rapport au 1er Congrés National de Neuroendocrinologie de Bordeaux, 20-22 octobre 1966).
Revue Européenne d'Endocrinologie, 1968, 5, 25-50.

78. - FAURE, J.M...., et VINCENT, J.D., (1971). - Effects of estrogen on single unit activity in the hypothalamus of the behaving Rabbit in "Steroid Hormones ans Brain Function".
SAWYER et GORSKI, Edts, UCLA Forum Med. Sci., Univ. of California Press, LOS ANGELES.

79. - FEDER, H.H., RESKO, J.A. et GOY, R.W., (1968). - Progesterone levels in the arterial plasma of preovulatory and ovariectomized Rats.
J. Endocr., 41, 563-569.

80. - FISKE, V.M., (1941). - Effect of light on sexual maturation, estrous cycles and anterior pituitary of the Rat.
Endocrinology, 29, 187-196.

81. - FISKE, V.M., et GREEP, R.O., (1959). - Neurosecretory activity in Rats under conditions of continuous light and darkness.
Endocrinology, 64, 175-185.

82. - FLERKO, B., (1954). - Zur hypothalamischen Stenerung der gonadotrophen Funktion der thypophyse.
Acta morph. Acad. Sci. Hung., 4, 475-492.

83. - FRANCHIMONT,P., (1966). - Le dosage des hormones hypophysaires somatotrope et gonadotrope et son application clinique.
Thèse d'Agrégation, Arscia, Bruxelles et Maloine, Paris.

84. - FRANCHIMONT, P., (1971). - Sécrétion normale et pathologique de la somatotrophine et des gonadotrophines humaines.
MASSON, Edt., Paris.

85. - FUXE, K., HOKFELT, T. et NILSSON, O., (1972). - Effect of constant light and androgen-sterilization on the amine turnover of the tubero-infundibular dopamine neurons : bloquade of cyclic activity and induction of a persistent high dopamine turn-over in the median eminence.
Acta Endocrinol., 69, 625-639.

86. - GALLO, R.V., ZARROW, M.X. , (1969). - The influence of altered lighting schedules on PMS-induced ovulation in the Purdue-Wistar Rat.
Neuroendocrinology, 5, 89-102.

87. - GAY, V.L. et MIDGLEY, Jr, A.R., (1969). - Response of the adult Rat to orchidectomy and ovariectomy as determined by LH Radio-immunoassay.
Endocrinology, 84, 1359-1364.

88. - GOLDMAN, B.D., KAMBERI, I.A., SITTERI, P.K., et PORTER, J.C., (1969). - Temporal relationship of progestin secr etion, LH release and ovulation in Rats.
Endocrinology, 85, 1137-1143.

89. - GOLDSMITH, S.J. et GLICK, B.I., (1970). - Rythmicity of humangrowth hormone secretion.
Mt. Sinai, J. Med., 4, 501-509.

90. - GORSKI, R.A. et BARRACLOUGH, C.A., (1963). - Effects of low dosages of androgen on the differenciation of hypothalamic regulatory control of ovulation in the Rat.
Endocrinology, 73, 210-216.

91. - GOTTESMAN, C., (1967). - Recherche sur la psychophysiologie du sommeil chez le Rat.
Thèse de Sciences, Paris, 1, 156.

92. - GREEN, J.D. et ARDUINI, A.A., (1954). - Hippocampal electrical activity in arousal.
J. Neurophysiol., 17, 533-557.

93. - GROOT, D.E., J., (1959). - The Rat forebrain in stereotaxic coordinates.
Akad. van Wetens. Naturk, 52, 1 -40.

94. - HALASZ, B., et GORSKI, R.A., (1967). - Gonadotrophic hormone secretion in female Rats after partial or total interruption of neural afferents to the medial basal hypothalamus.
Endocrinology, 80, 608-622.

95. - HARDY, D.F., (1969). - The estrous cycle of the Female Rat (Rattus norvegicus). Unpublished doctoral dissertation : University of California, Irvine, June.

96. - HARDY, D.F., (1970). - The effect of constant light on the estrous cycle and behavior of the female Rat.
Physiol. and Behav., 5, 421-425.

97. - HASHIMOTO, I., HENDRICKS, D.M., ANDERSON, L.L., et MELAMPY, R.M., (1968).
Progesterone and pregn-4-en-20-alpha-ol-3-one in ovarian venous blood during various reproductive states in the Rat.
Endocrinology, 82, 333-341.

98. - HILLIARP, N.A., (1949). - Studies on the localisation of hypothalamic centres controlling the gonadotrophic function of the hypophysis.
Acta Endocr., (Kbl) , 2, 11-13.

99. - HILLIARD, I., PENARDI, R. et SAWYER, C.H., (1967).- A functional rôle for ∝ - hydroxy(pregnen-4-en-3-one in the Rabbit.
Endocrinology, 80, 901-909.

100. - HONDA, Y., TAKAHASHI, K., TAKAHASHI, S., ASUMI, K., IRIE, M., SAKUMA, M., TSUHIMA, T. et SHIRUME, K. , (1969). - Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subjects.
J. Clin. Endocr., Metabol., 29, 20-29.

101. - JANOWSKY, D.S. et DAVIS, J.M., (1970). - Progestérone-estrogen effects on uptake and release of norepinephrine by synaptosomes.
Life Sciences, 9, 525-531.

102. - JOUVET, M., et MICHEL, F., (1959). - Correlations electromyographiques du sommeil chez le Chat décortiqué et mésencéphalique chronique.
C.R. Soc. Biol., Paris, 159, 895-899.

103. - JOUVET, M., (1962). - Un appareil enregistreur automatique des phases rhombencéphaliques du sommeil chez l'animal. L'onirographe.
Rev. Neurol., 107, 269-271.

104. - JOUVET, M., (1967). - Neurophysiology of the states of sleep. In the Neuro-sciences G.C. QUARTON, T., MELNECHIK, F.O., SCHMITT, Edts, The Rockefeller University Press, New-York, 529-544.

105. - JOUVET-MOUNIER, D., (1968). - Ontogénèse des états de vigilance chez quelques mammifères.
Thèse de Sciences, LYON.

106. - KAPEN, S., FINKELSTEIN, J., BOYAR, R., HELLMAN, L. et WEITZMAN, E.D., (1971). - Plasma growth hormone levels during sleep in Normal Female. in "The association for the psychophysiological study of sleep", 1 st International Congress, 1971, Bruges, Belgium.

107. - KAPEN, S., BOYAR, R., HELLMAN, L., TUCKER, K. et WEITZMAN, E.E., (1972). - Changes in the sleep stage pattern during the menstrual cycle of normal females. in "The association for the psychophysiological study of sleep", 11 th annual meeting, New-York.

108. - KARACAN, I., WILLIAMS, R. et WEEKS, J., (1971). - Changes in E.E.G. sleep characteristics during pregnancy and the post partum period.
in "The association for the psychophysiological study of sleep". 1 st Int. long. Bruges, Belgium.

109. - KATO, J. et VALLEE, (1967). - Preferential uptake of estradiol by the anterior hypothalamus of the Rat. Endocrinology, 80, 567-575.

110. - KATO, J., ATSUMI, Y. et MURAMATSU, M., (1970). - Nuclear oestradiol receptor in Rat anterior hypophysis.
J. Biochem., 67, 871-872.

11. - KAWAKAMI, M. et SAWYER, C.H., (1959). - Induction of behavioral and electroencephalographic changes in the Rabbit by hormone administration or brain stimulation. Endocrinology, 65, 631-643.

112. - KAWAKAMI, M. et SAWYER, C.H., (1962). - Effects of hormones on paradoxal sleep in the Rabbit.
Amer. Physiol. Soc.Fed. Proc. 21, 354.

113. - KAWAKAMI, M., TERASAWA, E. et IBUKI, I., (1966).- Changes in multiple unit activity of the brain during the estrous cycle.
Neuroendocrinology, 6, 30-48.

114. - KLUVER, A., et BARRERA, E., (1953). - A method for the combinated staining of cells and fibres in the nervous system.
J. Neuropathol. Exper. Neurol., 12, 400-403.

115. - KOBAYASHI, T., SATO, H., MARUYAMA, N., ARAI, K., et TAKEZAWA, S., (1959). - Persistent estrus produced in Rats by hypothalamic lesions.
Endocr. Japon., 6, 107-112.

116. - KOBAYASHI, F., HARA, K., et MIYAKE, T., (1969).- Further studies on the causal relationship between the secretion of estrogen and the release of luteinizing hormone in the Rat.
Endocrinol., Japon, 16, 501-506.

117. -KOMISARUK, B.R., Mc DONALD, P.G., WHITMOYER, D.I., et SAWYER, C.H., (1967). - Effects of progesterone and sensory stimulation on E.E.G. and neuronal activity in the Rat.
Exptl. Neurol., 19, 494-507.

118. - KORDON, C. et BACHRACH, D., (1959). - Retentissement des lésions hypothalamiques sur la fonction génitale de la Ratte.
C.R. Acad. Sci., (Paris), 248, 301-304.

119. - KORDON, C.,(1966). - Recherches sur le contrôle hypothalamique des fonctions gonadotropes femelles du Rat.
Thèse de Sciences, Paris, 1 - 121.

120. - LAWTON, I.E., et SCHWARTZ, N.B., (1967). - Pituitary ovarian function in Rats exposed to constant light : a chronological study.
Endocrinology, 81, 497-508.

121. - LEGROS, J.J., et FRANCHIMONT, P., (1962). - Human neurophysine blood levels under normal, experimental and pathological conditions.
Clin. Endocr., 1, 99-113.

122. - LEVINE, S. et BROADHURST, P.L., (1963). - Genetic and ontogenetic determinants of adult behavior in the Rat.
J. Comp. Physiol. Psychol., 56, 423-428.

123. - LICHTENSTEIGER, W., KORPELA, K., LANGEMANN, H. et KELLER, J.P., (1969). - The influence of ovariectomy oestrogen and progesterone on the catecholamines content of hypothalamic nerve cells in the Rat.
Brain Res., 16, 199-214.

124. - LONG, J.A. et EVANS, H.M., (1922). - The oestrous cycle in the Rat and its associated phenomena.
Mem. Univ. Cal., 6, 1 - 148.

125. - LUTTGE, W.G., (1971). - The role of estrone and estradiol in neural and peripheral tissues involved in reproductive behavior and physiology in the Female Rat.
Thèse, 1 - 102, University of California, Irvine.

126. - MARIC, D.K., MATSUYAMA, E. et LLOYD, C.W., (1965).- Gonadotropin content of Pituitaries of Rats in constant estrous induced by continuous illumination.
Endocrinology, 77, 529-536.

127. - MARTINI, L.,(1969). - Action of Hormones on the central nervous system.
Gen. Comp. Endocr., supplt 2, 214-226.

128. - MATSUMOTO, J., NISHISHO, T., SUTO, T., SADAHIRO,T. et MIKOSHI, M., (1967). - Normal sleep cycle of male albino Rats.
Proc. Japan Acad., 43, 62-64.

129. - Mc EWEN, B.S., WEISS, J.M., (1970). - The uptake and action of corticosterone : regional and subcelular studies on Rat brain.
Progr. Brain Res., 32, 200 - 212.

130. - Mc GUIRE, J.L. et LISK, R.D., (1968). - Estrogen receptors in the intact Rat.
Proc. Nat. Acad. Sci., 61, 497-503.

131. - MICHEL, F., KLEIN, M., JOUVET, D. et VALATX, J.C., (1961). - Etude polygraphique du sommeil chez le Rat.
C.R. Soc. Biol., Paris, 155, 2389-2392.

132. - MIDGLEY, Jr, A.R., (1967). - Radioimmunoassay for human follicle stimulating hormone.
J. Clin. Endocr., 27, 295-299.

133. - MIDGLEY, Jr, A.R. et JAFFE, R.B., (1968). - Regulation of human gonadotropins ; IV . Correlation of serum concentrations of follicle stimulating and luteinizing hormones during the menstrual cycle.
J. Clin. Endocr. , 28, 1699 - 1703.

134. - MOGUILEVSKY, J.A., SCHIAFFINI, O. et FOGLIA, V., (1966). - Effect of castration on the oxygen uptake of different parts of hypothalamus.
Life Sci., 5, 447-452.

135. - MONROE, S.E., REBAR, R.W., GAY, V.L. et MIDGLEY, Jr, A.R. (1969). - Radioimmunoassay determination of luteinizing hormone during the estrous cycle of the Rat.
Endocrinology, 85, 720-724.

136. - NADLER, R.D., (1971). - Sexual differentiation following intra-hypothalamic implantation of steroids.
in "Influence of Hormones on the Nervous System", (Proc. Int. Soc., Psychoneuroendocrinology), Brooklyn, 1970), D.H. FORD, Ed., S. KARGER, BASEL.

137. - NAREBSKI, J., TYMICZ, J., et LEWOSZ, W., (1969).- The circadian sleep of Rabbits.
Acta Biol. Exp. 29, 185-200.

138. - NAVRATIL, F., (1967). - Etude électrophysiologique des effects des hormones ovariennes sur l'hypothalamus et le rhinencéphale.
Thèse de Mèdecine, Montpellier, 1 - 114.

139. - NEILL, J.D., JOHANSSON, E.D., DATTA, J.K., KNOBIL, E., (1967). - Relationship between the plasma levels of luteinizing hormone and progesterone during the normal menstrual cycle.
J. Clin. Endocr., 27, 1167 - 1173.

140. - PELLET, J. et BERAUD, G., (1967). - Organisation nycthémérale de la veille et du sommeil chez le Cobaye (Cavia porcellus).
Physiol. Behav., 2, 131-137.

141. - PFAFF, D.W., (1970). - Nature of sex hormone effects on Rat sex behavior : specificity of effects and individual patterns of response.
J. Comp. Physiol. Psychol., 73, 349-358.

142. - PFAFF, D.W., ZIGMOND, R.E., (1971). - Neonatal androgen effects on sexual and non sexual behavior of adult Rats tested under various hormone regimes.
Neuroendocrinology, 7, 129-145.

143. - PFEIFFER, C.A., (1936). - Sexual differencies of the hypophyses and their determination by the gonads. Amer. J. Anat., 58, 195-225.

144. - RAISMAN, G. et FIELD, P.M., (1973). - Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the Rat and its dependance on neonatal androgen.
Brain Res . , 54, 1 -29.

145. - RAMIREZ, V., KOMISARUK, B., WHITMOYER, D., et SAWYER, C.H., (1967). - Effects of hormones and vaginal stimulation on the E.E.G. and hypothalamic units in Rats.
Am. J. Physiol . , 212, 1376-1384.

146. - RENNIE, P., DAVIES, J., FRIEDRICH; E., (1964). A simple infrahyoid parapharyngeal method of hypophysectomy in the Rabbit.
Anat. Rec., 150, 89-94.

147. -RICHTER, C., (1957). - Hormones and rythms in man and animals, In "Recent Progress in Hormone Research", G. Pincus, Ed., 13, 105-159.

148. - RODIER, W.I., (1971). - Progesterone estrogen interactions in the control of activity wheelr u nning in the female Rat.
J. Comp. Physiol. Psychol., 74, 365-373.

149. - RODRIGUEZ, F., (1973). - Relations entre le cycle veille-sommeil et les fonctions gonadales chez la Lapine.
Diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, 1-56.

150. - ROLDAN,E., WEISS, T. et FIFKOVA, E.,(1963). - Excitability changes during the sleep cycle of the Rat. - E.E.G. Clin. Neurophysiol., 15, 775-785.

151. - ROSS, J. , CLAYBAUGH, C., CLEMENS, L.G. et GORSKI, R. ., (1971). - Short latency induction of estrus behavior with intracerebral gonadal hormones in ovariectomized Rats.
Endocrinology, 89, 32-38.

152. - ROSSELIN, G. et DOLLIS, J., (1967). - Dosage de l'hormone folliculo-stimulante humaine par méthode radio-immunologique.
Presse Med., 75, 2027 - 2030.

153. - RUBIN, R.T., KALES, A., ADLER, R., FAGAN, T. et ODELL, W., (1972). - Godadotropin secretion during sleep in normal adult men.
Science, 175, 196-198.

154. - SASSIN, J., PARKER, D., MACE, J.B.GOTLIN, R., JOHNSON, L.,et ROSSMAN, L., (1969 a). - Human growth hormone release:relation to slow wave sleep and sleep waking cycles.
Science, 165, 513-515.

155. - SASSIN, J.F., PARKER, D.C., JOHNSON, L.C., ROSSMAN, L.C., MACE, J.N. et GOTLIN, R.W., (1969 b). - Effects of SWS deprivation on human growth hormone release in sleep : preliminary study.
Life Sci., 8, 1299-1307.

156. - SAWYER, C.H., EVERETT, J.W., et GREEN, J.D., (1954). The Rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates.
J. Comp. Neur., 101, 801-824.

157. - SAWYER, C.H. et KAWAKAMI, T.,(1959). - Characteristics of behavioral and electroencephalographic after-reactions to copulation and vaginal stimulation in the female Rabbit.
Endocrinology, 65, 622-630.

158. -SAWYER, C.H., (1970). - Electrophysiological correlates of release of pituitary ovulating hormones.
Fed. Proc., 29, 1895-1899.

159. - SAWYER, C.H., (1970). - Some endocrine applications of electrophysiology.
in "The hypothalamus", MARTINI, MOTTA et FRASCHINI, Academic Press, New-York.

160. - SCARAMUZZI, R.J., BLAKE, C.A., PAPKOFF, H., HILLIARD, J. et SAWYER, C.H., (1972). - Radioimmunoassay of Rabbit luteinizing hormone : sérum levels during various reproductive states.
Endocrinology, 20, 1285-1291.

161. - SCHWARTZ, N.B., (1969). - A model for the regulation of ovulation in the Rat.
Rec. Prog. Horm. Res., 25, 1 - 55.

162. -SEIKI, K., et HATTORI, M., (1971). - A more extensive study on the uptake of labelled progesterone by the hypothalamus and pituitary gland of Rats.
J. Endocr., 51, 793-794.

163. - SOULAIRAC, A., GOTTESMANN, C. et THAMGAPRE GASSAM, M.J., (1965). - Etude electrophysiologique des differentes phases de sommeil chez le Rat.
Arch. Ital. Biol. 103, 469-482.

164. - SPIES, H.G., WHITMOYER, D.I. et SAWYER, C.H.,(1969) Patterns of spontaneous and induced paradoxical sleep in intact and hypophysectomized Rabbits.
Brain Res . , 18, 155-164.

165. - STEFANO, F.J.E., DONOSO, A.E., et CUKIER, J.,(1965). Hypothalamic noradrenaline changes in ovariectomized Rats.
Acta Physiol. Latinoam , 15, 425-427.

166. - STERMAN, M.B., KNAUSS, T., LEHMANN, D. et CLEMENTE, C.D., (1965). - Circadian sleep and waking pattern in the laboratory cat.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 19, 509-517.

167. - STOCKART, C.D. et PAPANICOLAOU, G.N., (1917). - The existence of a typical oestrous cycle in the Guinea Pig with a study of its histological and physiologycal changes.
Am. J. Anat., 22, 225-283.

168. - STROTT, C.A., YOSHIMI, T., ROSS, G.T. et LIPSETT, M.B., (1969). - Ovarian physiology : relationship between plasma LH and steroidogenesis by the follicle and corpus luteum ; effect of HCG.
J. Clin. Endocr., 29, 1157-1167.

169. - STUMPF, W.E., (1968). - Estradiol-concentrating neurons : topography in the hypothalamus by dry-mount autoradiography.
Scien., 162, 1001-1003.

170. - STUMPF, W.E., (1970). - Estrogen-neurons and estrogen-neuron systems in the periventricular brain.
Am . J. Anat., 129, 207-218.

171. - SWERDLOFF, R.S. et ODELL, W.D., (1968). - Regulation of human gonadotropin secretion.
Calif. Med., 109, 467 - 483.

172. -TAKAHASHI, Y., KIPNIS, D.M. et DAUGHADAY,W.H.,(1968). rowth hormone secretion during sleep.
J. Clin. Endocr. . Metab. , 47, 2079-2090.

173. - TAYMOR, M.B., AONO, T., et THETEPLACE, C., (1968).- Follicle stimulating hormone and lutainizing hormone in serum during the menstrual cycle determined by radio-immunoassay.
Acta Endocr. (Kbh), 59, 298-306.

174. - TERASAWA, E. et SAWYER, C.H., (1969). - Changes in electrical activity in the Rat hypothalamus related to electrochemical stimulation of adenohypophyseal function.
Endocrinology, 85, 143-149.

175. - TERASAWA, E., WHITMOYER, D.I. et SAWYER, C.H., (1969). - Effects of luteinizing hormone on multiple unit activity in the Rat hypothalamus.
Amer. J. Physiol., 217, 1119-1126.

176. - TERASAWA, E. et SAWYER, C.H., (1970). - Diurnal variation in the effects of progesterone on multiple unit activity in the Rat hypothalamus.
Exptl. Neurol., 27, 359-374.

177. - TONGE, S.R. et GREENGRASS, P.M., (1971). - The acute effects of oestrogen and progesterone on the monoamine levels of the brain of ovariectomised Rats.
Psychopharm., 21, 374-381.

178. - VINCENT, J.D., (1964). - Contribution expérimentale à l'étude des mécanismes du sommeil.
Thèse de Médecine, Bordeaux, 1 - 130.

179. - VINCENT, J.D., DUFY, B., DURE, J.M...., (1970). - Effects of vaginal stimulation on hypothalamic single units in unanesthetized Rabbits.
Experientia, 26, 1266-1267.

180. - VOGEL, G.W., THURMOND, A., BARROWCLOUGH, B.,GIESLER, D. et HICKMAN, J., (1971). - Human growth hormone and show wave sleep.
in "The association for the psychophysiological study of sleep", 1 st International Congress, 1971, Bruges, Belgium.

181. - WANG, G., (1923). - The relation between "spontaneous" activity and oestrous cycle in the white Rat.
Comp. Psychol. Monog., 2, (6), 1 -27.
WILLIAMS et WILKINS, Baltimore, Maryland.

182. - WEISS, J.M., Mc EWEN, B.S., SILVA, M.T.A. et KALKUT, M.F., (1969). - Pituitary-adrenal influence on fear responding.
Science, 163, 197-199.

183. - WEITZMAN, E., SCHAUMBURG, H., et FISHBEIN,W.,(1966) Plasma 17-hydroxy-corticosteroid levels during sleep in man.
J. Clin. Endocrin. Met., 26, 121-127.

184. - WHALEN, R.E., et MAURER, R.A., (1969). - Estrogen "receptors" in Brain : and unsolved problem.
Proc. Nat. Acad. Sc., 63, 681-685.

185. - WHALEN, R.E., et LUTTGE, W.G., (1971). - Differential localization of progesterone uptake in brain ; role of sex, estrogen pretreatment and adrenalectomy.
Brain Research, 33, 147-155.

186. - WOOLEY, D.E., et TIMIRAS, P.S., (1962). - The gonad-brain relationship : effects of female sex hormones on electroshok convulsions in the Rat.
Endocrinology, 70, 196-209.

187. - WURTMAN, R.J., AXELROD, J., et CHU, E.W., (1963).- Melatonin : a pineal substance effect on the Rat ovary.
Science, 141, 277.

188. - WURTMAN, R.J., AXELROD, J., CHU, E.W., et FISHER,, J.E., (1964). - Mediation of some effects of illumination on the Rat estrous cycle by the sympathetic Nervous system.
Endocrinology, 75, 266-272.

189. - WURTMAN, R.J. et WEISEL, J., (1969). - Environment lighting and neuro-endocrine function : relationship between spectrum of light source and gonadal growth. Endocrinology, 85, 1218-1221.

190. - YOKOYAMA, A., RAMIREZ, V.D. et SAWYER, C.H.,(1966). Sleep and wakefulness in female Rats under various hormonal and physiological conditions. Gen. Comp. Endocr., 7, 10-17.

191. - YOSHINAGA, K., GRIEVES, S.A. et SHORT, R.V.,(1967). Steroidogenic effects of luteinizing hormone and prolactin on the Rat ovary in vivo. J.Endocr., 38, 423-430.

192. - YOSHINAGA, K., HAWKINS, R.A. et STOCKER, J.F., (1969). - Estrogen secretion by the Rat ovary in vivo during the estrous cycle and prognancy. Endocrinology, 85, 103-112.

193. - ZIGMOND, R.E., et Mc EWEN, B.S., (1970). - Selective retention of estradiol by cell nuclei in specific brain regions of the ovariectomized Rat. J. Neurochemistry, 17, 889-899.

ADDENDUM

- FEDER, H.H., RESKO, J.A. et GOY, R.W., (1968). - Progesterone concentrations in the arterial plasma of preovulatory and ovariectomized Rats.
J. Endocrinol., 41, 563-569.

- HARRIS, G.W., (1964). - Sex hormones, brain development and brain function.
Endocrinology, 75, 627-648.

- HARTMANN, E., (1966). - The D state and the menstrual cycle.
Rec. Adv. Biol. Psychiatr. 8, 34-35.

- HEMMINGSEN, A.M., (1963). - Studies on the oestrous producing hormone.
S K and. Arch. Physiol., 65, 97-250.

- RODRIGUEZ, F., VINCENT, J.D., DUFY, B., BENSCH, Cl. et FAURE, J.M.A., (1973). - Etude polygraphique des inter-relations entre sommeil et functions sexuelles : effets de la para-chlorophenyl-alanine.
C.R. Soc. Biol., 167, 253-257.

- SLONAKER, J.R., (1924). - The effect of pubescence, oestruation and menopause on the voluntary activity in the Albino Rat.
Am. J. Physiol., 68, 294-315.

Vu,

Le Président :

H. BRICAUD.

Bon à imprimer,

Le Président de Thèse :

J.M.A. FAURE.

Vu et permis d'imprimer,

Bordeaux, le 17 octobre 1973

Le Chancelier de l'Université :
Mr PAULIAN.